



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Raport Nr: OT.434.41.2016

Warszawa, 12 września 2016 r.

Zastosowane skróty:

µg	mikrogram
µl	mikrolitr
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIHA	pierwotna autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (autoimmune hemolytic anemia)
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek hemopoetycznych
allo-SCT	allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ANA	przeciwciała przeciwnjądrowe (anti-nuclear antibodies)
APTT	czas kaolinowo-kefalinowy (activated partial thromboplastin time)
ASCT	przeszczep autologiczny komórek macierzystych (autologous stem cell transplant)
ASH	American Society of Hematology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BEV	bewacizumab
BSI	British Society for Immunology
CAD	choroba zimnych aglutynin (cold agglutinin disease)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIK	cytokine-induced killer cell
CMV	wirus cytomegalii (cytomegalovirus)
CTX	cyklofosfamid
CyA	cyklosporyna
d	dzień
DA-EPOCH	schematu intensywnej chemioterapii: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doxorubicyna
DAT	bezpośrednie oznaczenie antyglobuliny
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie
dL	decylitr
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid)
dot.	dotyczy
draż.	drażetki
EBV	wirus Epsteina-Barr
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ES	zespół wszczepienia (engraftment syndrome)
et al.	i inni
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FHL	rodzinna limfohistocytoza hemofagocytarna (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)
FIB	fibrynogen
fiol.	fiolka
g	gram

G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor)
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hemoglobina
HbF	hydroksykarbamid
HbS	sierpowate krwinki czerwone (sickle hemoglobin)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HC	Health Canada
HCT	przeszczep komórek hemopoetycznych
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HLH	limfocytoza hemofagocytarna (hemophagocytic lymphohistiocytosis), inaczej zespół hemofagocytowy (hemophagocytic syndrome)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation)
HSV	wirus opryszczki (herpes simplex virus)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	dożylnie (in venam)
I-HLH	limfocytoza hemofagocytarna indukowana zakażeniem (infection-associated HLH)
ICR	International Consensus Report
IL	interleukina
INF	interferon
INR	wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (international normalized ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITP	pierwotna <i>małopłytkowość</i> immunologiczna/ immunologiczna (samoistna) plamica małopłytkowa (immune thrombocytopenic purpura)
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie (intravenous immunoglobulin)
kg	kilogram
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
l	litr
LD	niska dawka (low dose)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactic dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
Lz	lek dostępny w ramach leczenia zamkniętego
M-HLH	3imfo histiocytoza hemofagocytarna indukowana przez nowotwór (malignancy-associated HLH)
MAS	zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome)
MESNA	2-merkaptoetanosulfonian sodu
mg	milligram
ml	mililitr
mln	million
mmol	milimol

MRSA	gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant staphylococcus 4rans)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogram
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHL	4łonia nieziarniczny (non-Hodgkin lymphoma)
NK	limfocyty NK (natural killers)
np.	Na przykład
nr	numer
ONLS	Overall Neuropathy Limitation Scale
OS	całkowite przeżycie (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	(ang. p-value) poziom istotności
p.o.	doustnie (per os)
PBMC	komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell)
PBSC	komórki macierzyste z krwi obwodowej (peripheral blood stem cell)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival)
pg	pikogram
PLEX	plazmafereza
PLT	płytki krwi (platlets)
POEMS	Zespół polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii i zaburzeń skórnych (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
PS	stan sprawności (performance status)
PSL	prednizon
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
r.	rok
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rp	lek dostępny na receptę
RP	Rada Przejrzystości
RTX	rituksimab
SF	stężenie ferrytyny w surowicy
sHLH	wtórna limfohistiocytoza hemofagocytarna (secondary HLH)
SIRS	zespół układowej odpowiedzi zapalnej (44rans fo inflammatory response syndrome)
szt.	Sztuka
tabl.	Tabletki
TG	trójglicerdydy (triglycerides)
TGF	transformujący czynnik wzrostu (4rans forming growth)
TNF	czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor)

TTP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (thrombotic thrombocytopenic purpura)
tyg.	tygodni
tys.	Tysięcy
tzw.	tak zwany
U/l	jednostek na litr
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAIHA	autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (warm autoimmune hemolytic anemia)
VAD	Schemat leczenia: winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon
VCR	winkrystyna
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Choroby obturacyjne płuc inne niż wymienione w ChPL	9
2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne	14
2.1.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	16
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	19
2.2.1. Interwencja oceniana	19
2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	21
2.2.1.2. Status refundacyjny	23
2.3. Opis świadczeń alternatywnych	23
2.4. Liczebność populacji	24
3. Opinie ekspertów	26
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	27
4.1. Rekomendacje kliniczne	27
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	30
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1. Analiza kliniczna	32
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	32
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	32
6.1.3. Bezpieczeństwo.....	39
7. Podsumowanie	40
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	40
8. Piśmiennictwo.....	44
9. Załączniki.....	46
9.1. Strategie wyszukiwania	46
9.2. Wcześniejsze opracowania Agencji	53

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) 05.04.2016
 znak pisma zlecającego znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Następujące produkty lecznicze 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. 2015 poz. 345 z późn. zm.):

- Encorton (prednisonum) tabl. 1 mg, 20 szt., Kod EAN 5909990170616;
- Encorton (prednisonum) tabl. 5 mg, 20 szt., Kod EAN 5909990297016;
- Encorton (prednisonum) tabl. 10 mg, 20 szt., Kod EAN 5909990405329;
- Encorton (prednisonum) tabl. 20 mg, 20 szt., Kod EAN 5909990405428.

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

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- 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.

Typ zlecenia: art. 31n ust. 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r., poz. 581 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- x 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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Dawka	Wielkość opakowania
Encorton	prednisonum	1 mg/tab.	20 szt.
		5 mg/tab.	20 szt.
		10 mg/tab.	20 szt.
		20 mg/tab.	20 szt.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
 ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5,
 95-200 Pabianice

2. Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz tab. 1 niniejszego opracowania).

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

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.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestrowanych w ramach wykazu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria. W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny substancji czynnej: prednizon we wskazaniach:

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

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 raportów: nr AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.; nr AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r.; nr AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r. 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 alternatywnej technologii medycznej, 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 NFZ DGL.

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

weryfikacja informacji dotyczących technologii względem charakterystyk leczniczych	informacji ocenianych medycznych aktualnych produktów	<p>W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.; • AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r.; • AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.
przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych klinicznej	aktualnych praktyki	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 nowych wytycznych praktyki klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 wytyczne dotyczące obturacyjnych chorób płuc; • 1 wytyczną dotyczące chorób autoimmunizacyjnych; • 1 wytyczną dotyczące stanu po przeszczepie; <p>Odnalezione dokumenty nie zmieniły wnioskowania z rekomendacji opisanych we wcześniejszych raportach Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.; • AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r.; • AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.
przeprowadzenie wyszukiwania dowodów dotyczących bezpieczeństwa technologii	nowych naukowych danej	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do niniejszego opracowania włączono łącznie 14 publikacji (badania wtórne – przeglądy systematyczne i meta-analizy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 opracowań dotyczących chorób autoimmunologicznych; • 4 opracowania dotyczące obturacyjnych chorób płuc; • 4 opracowania dotyczące stanu po przeszczepie. <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.</p>
aktualizacja informacji dotyczących wydatki zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	informacji wpływu na podmiotu do	<p>Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 5.2 niniejszego opracowania</p>

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Choroby obturacyjne płuc inne niż wymienione w ChPL

Obturację definiuje się, jako ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co wyraża się zmniejszeniem wskaźnika FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy dla odpowiedniego wieku, wzrostu i płci. Do jej rozpoznania wystarczające jest spirometria.

Do chorób obturacyjnych (w podziale ze względu na rodzaj zaburzenia wentylacyjnego) zalicza się:

- astmę;
- POChP;
- *Bronchiolitis obliterans* (zarostowe zapalenie oskrzelików);
- mukowiscydozę.

Komentarz analityka AOTMiT:

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę 3 z 4 powyżej wymienionych jednostek chorobowych, co jest uzasadnione brzmieniem analizowanego wskazania dla prednizonu: „*obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w ChPL*”, co przy uwzględnieniu jego zarejestrowanych wskazań, skutkuje nie uwzględnieniem w poniższym opisie problemu zdrowotnego astmy oskrzelowej.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Definicja jednostki chorobowej

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim na dym tytoniowy. Zmianom płucnym towarzyszą istotne zmiany pozapłucne, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych.

Epidemiologia

W Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). W innych krajach chorobowość jest różna i zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. Wg szacunków WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Polsce umieralność z powodu POChP szacuje się na ok. 17 000 zgonów rocznie. W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

Etiologia i patogeneza

Zapalenie toczące się w drogach oddechowych u chorych na POChP wydaje się wzmożoną fizjologiczną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na przewlekłe działanie czynników drażniących, takich jak dym papierosowy. Mechanizmy tego nasilenia odpowiedzi nie są dobrze poznane, ale mogą być uwarunkowane genetycznie. U niektórych chorych POChP rozwija się bez palenia tytoniu, ale charakter odpowiedzi zapalnej u tych chorych nie jest znany. Reakcję zapalną w płucach dodatkowo nasilają: stres oksydacyjny i nadmiar proteinaz. Razem mechanizmy te prowadzą do charakterystycznych zmian patologicznych w POChP.

Do czynników ryzyka POChP zaliczamy:

- geny (genetycznie uwarunkowany niedobór α_1 -antytrypsyny, naturalnego inhibitora proteaz serynowych);
- narażenie na zanieczyszczenia powietrza: dym tytoniowy, narażenie zawodowe na pyły organiczne i nieorganiczne, zanieczyszczenie powietrza wewnątrz źle wentylowanych pomieszczeń spowodowane ogrzewaniem i gotowaniem ze spalaniem biomasy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego;
- wzrost i rozwój płuc;
- stres oksydacyjny;
- płeć;
- wiek;
- zakażenia układu oddechowego;
- status społeczno-ekonomiczny;
- odżywienie;
- choroby współistniejące (astma, przebyta gruźlica płuc);
- inne (mała masa urodzeniowa).

W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem:

- przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych, z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T, a także neutrofilów, w znacznie mniejszym stopniu eozynofiliów;
- proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz w miększu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru α_1 -antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastyny włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej płuc);
- stresu oksydacyjnego.

Natomiast same zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej kolejności: nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego -> ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe-> rozdęcie płuc -> zaburzenia wymiany gazowej -> rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Obraz kliniczny

Większość chorych podaje w wywiadach wieloletnie palenie tytoniu. POChP u osób nigdy niepalących stanowi 10-20% przypadków, częściej są to kobiety.

Do objawów podmiotowych zalicza się:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkrztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa.

Do objawów przedmiotowych (pojawiających się w przypadku zaawansowanej rozedmy) zalicza się:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Zmiany w oskrzelach mogą objawiać się świstami lub furczeniami, zwykle pojawiają się w okresie, kiedy już występuje duszność.

W ciężkiej POChP charakterystyczne jest używanie m.in: dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, czasami sinicy centralnej. Ponadto często obserwuje się utratę masy ciała (oceniając na podstawie BMI), co ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

Leczenie i cele leczenia

Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie narażenia na bierne palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe (farmakologiczne – m.in. glikokortykosteroidami wziewnymi, tlenem, wspomaganie wentylacji);
- leczenie zaostrzeń;
- leczenie operacyjne;
- wyeliminowanie narażenia na czynniki nasilające objawy choroby;
- unikanie stosowania leków uspokajających i nasennych;
- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom.

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny POChP jest zmienny i różny u poszczególnych chorych. POChP jest zazwyczaj chorobą postępującą zwłaszcza, jeśli utrzymuje się narażenie na czynniki szkodliwe. Jeżeli narażenie ustanie, choroba może nadal postępować na skutek związanego ze starzeniem pogarszania się czynności płuc. Przerwanie narażenia na czynniki szkodliwe, nawet gdy znacząca obturacja już się rozwinęła, może spowodować pewną poprawę czynności płuc i spowolnić lub nawet zatrzymać postęp choroby. Jednakże już rozwiniętej POChP i towarzyszących jej chorób nie można wyleczyć, dlatego też wymagają ciągłego leczenia. Leczenie POChP może zmniejszyć nasilenie objawów, poprawić jakość życia, zmniejszyć częstość zaostrzeń i być może też zmniejszyć umieralność.

[Źródło: Szczeklik 2015, Antczak 2010, GOLD 2007]

Zarostowe zapalenie oskrzelików

Definicja jednostki chorobowej

Zarostowe zapalenie oskrzelików (łac. *broncholititis obliterans*) charakteryzuje się występowaniem włóknienia oskrzelików, które doprowadza do ich zwężenia, a nawet do zamknięcia światła. Najczęściej występuje w:

- przebiegu chorób tkanki łącznej, szczególnie w przebiegu RZS (reumatoidalnego zapalenia stawów);
- w następstwie zakażeń (wirusowych, mikoplazmatycznych);
- inhalacji toksycznych substancji;
- po zastosowaniu leków (soli złota i penicylaminy);
- w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Po przeszczepie płuca, serca lub szpiku pojawia się zespół obliteracyjnego zapalenia oskrzelików (BOS, ang. *bronchitis obliterans syndrome*), mający charakter przewlekłego odrzucania. Występuje on zwykle po upływie roku od transplantacji, a po 5 latach może dotyczyć ok 65% chorych i jest główną przyczyną zgonu.

Epidemiologia

Wskaźniki zapadalności i chorobowości u dorosłych nie są znane.

Etiologia i patogeneza

Patogeneza jest słabo poznana. Przypuszczalnie uszkodzenie i destrukcja nabłonka oddechowego (przez różne czynniki) inicjują proces zapalny w oskrzelikach końcowych, oskrzelikach oddechowych, przewodach pęcherzykowych, a często także w przyległych woreczkach i pęcherzykach oddechowych. Następujące potem procesy naprawcze prowadzą do nadmiernej proliferacji ziarniny w ścianie lub w świetle oskrzelików. W zależności od zaawansowania procesu chorobowego mechanizmy naprawcze prowadzą do całkowitej obliteracji drobnych oskrzeli, czyli zatkania. U części chorych dochodzi do zwłóknienia ziarniny, u niektórych zmiany ustępują.

Obraz kliniczny

Zasadniczym objawem jest kaszel i narastająca duszność. W badaniu przedmiotowym niekiedy stwierdza się trzeszczenia u podstawy obu płuc.

Leczenie i cele leczenia

W BOS glikokortykosteroidy są nieskuteczne i zwykle zwiększa się dawki leków immunosupresyjnych, ale skuteczność tego postępowania również jest wątpliwa. Jeśli dominuje zapalenie, a nie włóknienie, korzyści może przynieść stosowanie makrolidu, szczególnie azytromycyna w dawce 250 mg co drugi dzień. W przypadkach towarzyszących RZS stosuje się etanercept w skojarzeniu z metotreksatem.

Przebieg naturalny i rokowanie

W większości przypadków choroba postępuje i chorzy umierają z powodu niewydolności oddechowej.

[Źródło: Szczeklik 2015, Antczak 2010]

Mukowiscydoza

Definicja jednostki chorobowej

Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnętrznydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Epidemiologia

Mukowiscydoza to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie: 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce: 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance reulator*), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego.

Do rozpoznania mukowiscydozy upoważnia stwierdzenie:

1. przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie, lub
2. występowania CF u rodzeństwa i/lub rodziców, lub
3. dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy;

łącznie z potwierdzeniem dysfunkcji białka CFTR za pomocą jednego z poniższych badań:

4. próba potowa – wykazanie znamiennej wysokiej wartości chlorków w pocie,
5. badanie molekularne – wykrycie mutacji w genie CFTR w obu allelach,
6. pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa – wykazanie dużej przelnoblonkowej różnicy potencjałów.

Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej.

Objawy ze strony układu oddechowego (postać pełnoobjawowa CF):

- przewlekły i napadowy kaszel;
- nawracające i przewlekłe zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików, obturacyjne zapalenia oskrzeli;
- krwioplucie;
- przewlekłe zakażenie pałeczką ropy błękitnej i/lub gronkowcem złocistym;
- zmiany w RTG - nawracająca niedodma, rozdęcie, rozstrzenie oskrzeli;
- polipy nosa;
- przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa.

Objawy ze strony układu pokarmowego (postać pełnoobjawowa CF):

- niedrożność smółkowa lub jej ekwiwalenty;
- zespół czopa smółkowego;
- przedłużająca się żółtaczka noworodków;
- cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce;
- objawy zespołu złego wchłaniania;
- wypadanie śluzówki odbytnicy;
- marskość żółciowa wątroby;
- kamica żółciowa u dzieci;
- nawracające zapalenie trzustki u dzieci;
- skręt jelit w okresie płodowym.

Oprócz tego w przebiegu mukowiscydozy mogą wystąpić inne objawy choroby jak: niedobór wysokości i masy ciała, „słony pot”, palce pałeczkowate, odwodnienie hiponatremiczne i zasadowica hipochloremiczna o niejasnej etiologii, nawracające obrzęki ślinianek przyusznych, *acrodermatitis enteropathica*, hipoprotrombinemia po okresie noworodkowym, inne objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, azoospermia/oligospermia.

Poważnym problemem są przewlekłe zakażenia układu oddechowego m.in. *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczką ropy błękitnej), których częstość narasta wraz z wiekiem pacjenta. Wiążą się one z szybszym pogarszaniem się czynności płuc, słabszym rozwojem fizycznym, zwiększoną liczbą hospitalizacji i koniecznością stosowania antybiotyków oraz prawdopodobnie z większą śmiertelnością.

Leczenie i cele leczenia

Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe;

- terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie powikłań CF.

Przebieg naturalny i rokowanie

Mukowiscydoza ma różny przebieg – od zgonu w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, do pojawienia się pierwszych objawów dopiero po upływie 10-20 lat i tylko niewielkiego skrócenia życia. Najczęściej występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Hiposemia sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego.

Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w USA 25 lat, zaś w Polsce ok. 20 lat (choć także są chorzy w Polsce > 40 lat). Niewydolność oddechowa jest najczęstszym powodem przedwczesnej śmierci u ok. 90% pacjentów, dlatego największą wartość rokowniczą mają wskaźniki układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁).

Rokowania pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwioplucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeśli nie prowadzą do niedożywienia.

[Źródła: Szczeklik 2015, Wood 2006, PTP 2002]

2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne

Autoimmunizacja to odpowiedź immunologiczna przeciwko własnemu antygenowi lub antygenom. Choroba autoimmunizacyjna to uszkodzenie tkanek bądź zaburzenie czynności fizjologicznej wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej.

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się 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). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe.

Układowe choroby autoimmunizacyjne – zaburzenia układowe dotyczą wielu narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnym cząsteczkom szeroko rozmieszczonym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację materiału genetycznego.

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotyczących ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci.

Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem uprzemysłowienia.

Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych.

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Sposoby leczenia chorób autoimmunizacyjnych są obecnie niesatysfakcjonujące. Dwie główne strategie polegają albo na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu.

Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynnych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji jest leczeniem satysfakcjonującym w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy. Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne, ale uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokryennej stanowi duże wyzwanie.

W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: SLE, RZS i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci.

Obecnie znanych jest ponad 70 jednostek chorobowych o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi stanowią kobiety. Obecność autoprzeciwciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać – nawet o kilka lat – kliniczne ujawnienie się choroby, np. obecność przeciwciał przeciwjądrowych w toczeniu rumieniowatym rozsianym. Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego.

W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że choroby autoimmunizacyjne są wynikiem wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wywołującymi, autoantygenami, predyspozycją genetyczną, zaburzeniem procesu tolerancji antygenów własnych i mechanizmów apoptozy.

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą:

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto;
- choroba Gravesa-Basedowa;
- cukrzyca typu 1;
- choroba Addisona;
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- pierwotna marskość żółciowa wątroby;
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych;
- niedokrwistość złośliwa;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna;
- małopłytkowość idiopatyczna;
- reumatoidalne zapalenia stawów;
- stwardnienie rozsiane;
- zespół Guillaina-Barrego;
- miastenia;
- zespół Goodpasture'a;
- twardzina układowa;
- zapalenie skórno-mięśniowe;
- pęcherzyca zwykła;
- bielactwo;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zespół Sjögrena.

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych)

w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia (wymienione powyżej).

[Źródła: Szczeklik 2015, Senatorski 2009, Gutkowski 2008]

2.1.3. Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku

Transplantologia – zagadnienia ogólne

Uszkodzenia narządów powstałe w wyniku chorób lub na skutek wypadków bywają na tyle poważne, że jedynym ratunkiem dla życia jest przeszczep. Współczesna medycyna ma nieosiągalne jeszcze do niedawna możliwości ratowania zdrowia i życia ciężko chorych ludzi. Dzięki rosnącej wiedzy lekarzy, postępowi technologicznemu i nowoczesnym terapiom z roku na rok rośnie liczba wskazań do transplantacji jako metody leczenia.

Przeszczep (transplantacja) to 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.

Kwestie transplantacji są uregulowane poprzez **Ustawę z dn. 1.07.2005 o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U.2009.141.1149)**. Ustawa reguluje szczegółowo zasady pobierania, przechowywania i przeszczepiania komórek, w tym komórek krwiotwórczych szpiku, krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej, tkanek i narządów pochodzących od żywego dawcy lub ze zwłok.

Z uwagi na powiązania między dawcą i biorcą przeszczepianych komórek, tkanek i narządów rozróżnia się wiele rodzajów przeszczepiania.

Autotransplantacje, operacje tego samego organizmu, gdy dawca i biorca przeszczepów jest tą samą osobą, zwane są również własnopochodnymi, autologicznymi albo autogenicznymi. Transplantacje pomiędzy identycznymi genetycznie osobnikami, czyli bliźniakami jednojajowymi, zwane są **izotransplantacjami**.

Homotransplantacje mogą mieć miejsce w obrębie całego gatunku ludzkiego. Homotransplantacja nabiera charakteru **izogenicznego** (syngenicznego), gdy dawca i biorca są jednakowymi pod względem genotypowym bliźniętami jednojajowymi. Homotransplantacja z człowieka na człowieka, niebędących bliźniętami zwana jest **allogeniczną**.

Heterotransplantacja (ksenotransplantacja) jest operacją obcogatunkową (obcopolochodną), w której przeszczep należy do osobnika innego gatunku - zwierzęcia. Wreszcie z uwagi na witalny stan dawcy mówi się o przeszczepach z ciała zmarłych (ex mortuo) i przeszczepach z ciała żywych (ex vivo).

Transplantacja kończyny – jest procedurą chirurgiczną, w czasie której dokonuje się przeszczepu kończyny dolnej lub górnej pochodzącej od zmarłego dawcy. W przypadku kwalifikacji dawcy kończyny, pod uwagę bierze się w zgodność głównej grupy krwi, próbę krzyżową (*cross-match*) oraz układ antygenów zgodności tkankowej (*human leukocyte antigen* - HLA)

Transplantacja rogówki - Przeszczep rogówki (keratoplastyka) to chirurgiczne zastąpienie części rogówki gospodarza fragmentem pobranym od dawcy. W przypadkach przebiegających bez powikłań, u pacjentów spoza grupy wysokiego ryzyka częstość odrzutu przeszczepu w pierwszym roku wynosi jedynie ok. 10 proc. Brak odrzucania allogenicznego przeszczepu doprowadził do poglądu o immunologicznym uprzywilejowaniu rogówki. Czynnikiem odpowiadającym za tę sytuację są: istnienie bariery krew-oko, brak naczyń w rogówce, nieobecność klasycznych komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cells* APC) w centralnej jej części, czynniki hamujące w komorze przedniej oraz zjawisko immunologicznej odmienności komory przedniej (*anterior chamber-associated immune deviation*, ACAID).

Transplantacja komórek krwiotwórczych (*Hematopoietic Cell Transplantation* - HCT) jest to zabieg polegający na podaniu pacjentowi preparatu zawierającego komórki macierzyste hematopoezy (krwiotworzenia), które są w stanie odtworzyć układ krwiotwórczy pacjenta, który uległ poważnemu uszkodzeniu w czasie wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii (przeszczep autologiczny). Patologiczna hematopoeza chorego (np. w przebiegu białaczki) może pochodzić od dawcy zgodnego lub częściowo zgodnego w zakresie antygenów większego układu zgodności tkankowej – jest to wtedy przeszczep allogeniczny. Źródłem komórek krwiotwórczych są **komórki szpiku kostnego** (*Bone Marrow Transplantation* - BMT) oraz komórki macierzyste izolowane z **krwi obwodowej** (*Peripheral Blood Stem Cells* - PBSC). Komórki krwiotwórcze stosowane w transplantologii mogą również pochodzić z **krwi pępowinowej** (*Cord Blood Stem Cells*).

Wśród transplantacji **narządów wewnętrznych** należy rozróżnić zabiegi na narządach parzystych i nieparzystych.

Przeszczepy narządów wewnętrznych parzystych nazywane są tak ze względu na podwójne występowanie niektórych organów w organizmie człowieka. W przypadku transplantacji dotyczy to szczególnie nerki oraz jednego z płątów płucnych.

Transplantacja nerki – zabieg medyczny polegający na operacyjnym wprowadzeniu do ciała biorcy zdrowej nerki (pochodzącej od żywego bądź zmarłego dawcy), która przejmuje funkcję filtracyjną. Warunkiem podstawowym przeprowadzenia przeszczepu jest zgodność głównych grup krwi dawcy i biorcy oraz ujemny wynik badań wykluczających szybkie odrzucenie przeszczepu. Przeszczepianie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz wydłuża życie i zapewnia lepszą jego jakość w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru leczenia przewlekłej niewydolności nerek w stadium schyłkowym.

Transplantacja płątów płucnych – przeszczepienie płuca to zabieg chirurgiczny podczas którego chore płuco pacjenta (lub jego fragment) zastąpione zostaje zdrowym płucem, pobranym od dawcy. Zasadniczym wskazaniem do transplantacji płuc jest nieodwracalne uszkodzenie płuc spowodowane chorobami układu oddechowego. Przeszczepienie płuca to ostateczne rozwiązanie dla pacjentów cierpiących na poważne choroby płuc, którzy wyczerpali już wszystkie inne dostępne metody leczenia. Wskazania do przeszczepu płuc występują najczęściej w obturacyjnych, restrykcyjnych, zakaźnych i naczyniowych chorobach płuc. Rok po transplantacji przeżywa 80% chorych, po pięciu latach 50-60% chorych. Chorzy, u których przeszczepiono oba płuca mają lepsze rokowanie.

Przeszczepy narządów wewnętrznych nieparzystych

Narządami nieparzystymi są wszystkie narządy, które występują w organizmie ludzkim pojedynczo. Transplantacje przeprowadza się w przypadku trzustki, wątroby oraz serca.

Transplantacja serca – to metoda leczenia schyłkowej niewydolności serca, polegająca na przeszczepieniu serca pozyskanego od martwego dawcy. Wskazaniem do przeprowadzenia transplantacji serca jest zaawansowana postać niewydolności serca w następstwie kardiomiopatii, choroby niedokrwiennej serca lub wady zastawkowej, po wykluczeniu możliwości klasycznego leczenia kardiologicznego. Pierwszy rok po przeszczepieniu serca przeżywa nawet 90% chorych, 5 lat ~70% a 50% chorych żyje obecnie powyżej 10 lat od operacji. Warunkiem utrzymania prawidłowej czynności przeszczepionego serca jest regularne przyjmowanie leków immunosupresyjnych do końca życia.

Transplantacja wątroby – w większości przypadków przeszczepianiu ulega całość wątroby, pobranej zwykle od osoby martwej. W specyficznych przypadkach (głównie ze względu na niedobór narządów dla dzieci) przeszczepia się fragment narządu pochodzący od dawcy spokrewnionego. Zabieg ten wykonuje się, gdy jest ona poważnie uszkodzona, co sprawia, że nie może spełniać swoich funkcji, a ponad to nie reaguje na leczenie farmakologiczne. Najwięcej przeszczepów wykonywanych jest przez marskość wątroby, do innych przyczyn można zaliczyć również przewlekłe zapalenie wątroby, choroby metaboliczne wątroby, nowotwory złośliwe, nieodwracalne zatrucia i torbiele tego narządu, ostrą niewydolność wątroby. Transplantacja wątroby daje szansę przeżycia roku w około 90%.

Transplantacja trzustki – przeszczep trzustki jest obecnie jedynym sposobem leczenia chorych z cukrzycą typu 1, u których nie można osiągnąć prawidłowej normoglikemii, a pomimo stosowanej insulinoterapii, występują znaczne wahania glikemii. Ze wszystkich wykonywanych transplantacji trzustki, 75% przypadków stanowią przypadki jednoczesnego przeszczepu trzustki i nerek, 15% to przeszczepienia trzustki po wcześniej wykonanej **transplantacji nerek**, a tylko 10% stanowią **transplantacje trzustki** bez operacji nerek u pacjentów cierpiących na cukrzycę grożącą poważnymi powikłaniami. Alternatywę dla tego zabiegu stanowi przeszczep wysp trzustkowych, który jednak nie jest aż tak skuteczny, jak przeszczep całego organu. Po przeszczepieniu trzustki może dojść do zatrzymania a nawet cofnięcia się niektórych, niekorzystnych zmian powstałych w trakcie trwania cukrzycy.

Leczenie – ogólne zasady immunosupresji farmakologicznej

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. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja jednak wystąpieniu zakażeń lub nowotworów oraz wywołuje narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie immunosupresyjne wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu.

Istotne jest aby dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej, ryzyko immunologiczne, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań.

Terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami o zróżnicowanej farmakokinetyce, biodostępności i wąskim oknie terapeutycznym, jakimi są leki immunosupresyjne.

Wybór leku i schematu leczenia zależy od szeregu czynników. Należą do nich czynniki rokownicze zależne od dawcy i biorcy narządu, interakcja wybranego leku immunosupresyjnego z innymi stosowanymi lekami, spodziewane działania niepożądane. Należy również uwzględnić koszt leczenia.

W doborze immunosupresji należy brać pod uwagę także ocenę farmakoekonomiczną. Trzeba jednak pamiętać, że wymuszone ograniczonymi funduszami stosowanie tańszej (niekiedy nieadekwatnej) immunosupresji powoduje, że wzrasta odsetek chorych tracących przeszczep po kilku miesiącach. Badania farmakoekonomiczne wskazują na celowość stosowania nowych leków, mimo, że są one niejednokrotnie droższe. Zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny przeprowadza się w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia lub pojawienia się ciężkich działań niepożądanych. W wybranych przypadkach uzasadnione jest stosowanie preparatów immunosupresyjnych poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

Do zarejestrowanych preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zalicza się:

- inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus);
- leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego);
- inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus);
- inhibitor kostymulacji (belatacept);
- glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metylprednizolon).

Schematy stosowania immunosupresji po przeszczepach

W przypadku **przeszczepiania nerki** najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna. Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to: inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS. Najczęściej: Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS. Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nieprzekraczającą 20%.

U większości chorych po **jednoczasowym przeszczepieniu nerki i trzustki** podstawowe leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kalcyneuryny (w 80% przypadków takrolimusu) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu oraz steroidami. U większości chorych stosuje się dodatkowo leczenie indukcyjne z użyciem przeciwciał.

U przeważającej większości chorych po **przeszczepieniu wątroby** stosuje się takrolimus (Prograf) z MMF lub cyklosporynę (Neoral) z MMF oraz steroidy. Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

Podstawowy schemat immunosupresji po **przeszczepieniu serca** składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce.

Leczenie immunosupresyjne pacjentów **po transplantacji płuc** jest terapią składającą się z trzech składników. Najczęściej stosowaną i zalecaną jest kombinacja: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W doniesieniach ostatnich lat daje się zauważyć tendencję do zastępowania leków antyproliferacyjnych lekiem z grupy inhibitorów m-TOR (sirolimus, ewerolimus).

W przypadku **przeszczepu komórek krwiotwórczych**, leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu cyklosporyny A (CsA) i metotreksatu. W przeszczepieniach krwi pępowinowej zamiast mielotoksycznego metotreksatu, przedłużającego czas regeneracji, stosuje się prednizolon. Nowe schematy immunosupresyjne uwzględniają inny niż CsA inhibitor kalcyneuryny - takrolimus, makrolidowy immunosupresant-sirolimus, oraz mykofenolan mofetylu. Ważnym elementem immunosupresji stosowanym

w przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego jest podanie przed przeszczepieniem ATG, której skuteczne stężenie w surowicy utrzymuje się przez wiele tygodni od podania, dzięki czemu wpływa nie tylko na limfocyty T chorego, ale i dawcy.

Z badań klinicznych wynika, iż przeszczepy wielotkankowe jakimi są **przeszczepy kończyn**, w odniesieniu do przeszczepów narządów mięsnych, nie wymagają szczególnej strategii dotyczącej immunosupresji. Na ogół w okresie indukcji stosuje się przeciwciała poliklonalne (ATG) bądź monoklonalne (Simulect lub Daclizumab). Leczenie podtrzymujące stosowane przez większość europejskich ośrodków transplantacyjnych jest kombinacją glikokortykoidów, tacrolimusu i mycofenolanu mofetilu.

W leczeniu immunosupresyjnym po **przeszczepie rogówki** stosuje się najczęściej glikokortykosteroidy w formie kropli do worka spojówkowego. W przypadku podwyższonego ryzyka odrzucenia przeszczepu oprócz glikokortykosteroidów podawanych miejscowo, stosuje się je ogólnie. Również ogólnie podaje się małe dawki cyklosporyny.

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej produktu leczniczego [ChPL Encorton]

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Encorton, tabl. 1 mg, 20 szt.; Encorton, tabl. 5 mg, 20 szt.; Encorton, tabl. 10 mg, 20 szt.; Encorton, tabl. 20 mg, 20 szt.
Substancja czynna	prednizon
Droga podania	doustna
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terenie Polski w ramach procedury narodowej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg, 5 mg – 28.08.1990; • 10 mg, 20 mg – 04.03.1999. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg – R/1706 • 5 mg – R/2970 • 10 mg – 4053 • 20 mg - 4054
Kod ATC	Kod ATC: H 02 AB 07 Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, glikokortykosteroidy
Mechanizm działania	Prednizon , jest syntetyczną pochodną kortyzolu. Jest to związek nieaktywny, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu- prednizolonu, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje: gromadzenie makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego, fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Zmniejsza rozszerzalności i przepuszczalności kapilarów, zmniejsza przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. <u>Działanie immunosupresyjne</u> Prednizon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. <u>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</u> Prednizon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. <u>Inne działania</u> Prednizon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Prednizon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów oraz nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki

Zarejestrowane wskazania	tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu.
	<p>Choroby układu endokrynnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są • hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); • wrodzona hiperplazja nadnerczy; • hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; • zapalenie tarczycy (nieropne). <p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontaktowe zapalenie skóry; • atopowe zapalenie skóry; • choroba posurowicza; • reakcje nadwrażliwości na leki; • całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. <p>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; • zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); • toczeń rumieniowaty układowy. <p>Choroby skóry i błon śluzowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złuszczone zapalenie skóry; • opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; • ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; • ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); • ziarniniak grzybiasty; • pęcherzyca; • ciężka łuszczycza. <p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wrzodziejące zapalenie okrężnicy; • choroba Leśniowskiego-Crohna. <p>Choroby układu krwiotwórczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); • niedokrwistość aplastyczna wrodzona; • niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonokrwinkowego; • małopłytkowość wtórna u dorosłych; • idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych. <p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):</p> <ul style="list-style-type: none"> • białaczka i chłoniaki u dorosłych; • ostra białaczka u dzieci. • zespół nerczycowy; • glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom. <p>Choroby neurologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia. <p>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie tęczówki; • zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; • zapalenie naczyńki i siatkówki; • rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; • zapalenie nerwu wzrokowego;

	<ul style="list-style-type: none"> • współczulne zapalenie naczyńki; • zapalenie przedniego odcinka oka; • alergiczne zapalenie spojówek; • zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); • alergiczne owrzodzenie brzożne rogówki. <p>Choroby układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beryloza; • zespół Löfflera; • zachyłkowe zapalenie płuc; • objawowa sarkoidoza; • piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); • astma oskrzelowa. <p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; • łuszczycowe zapalenie stawów; • reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia). <p>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre i podostre zapalenie kaletki; • ostre dnawe zapalenie stawów; • ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; • pourazowe zapalenie kości i stawów; • zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; • zapalenie nadkłykcia. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); - włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Układowe zakażenia grzybicze.

2.2.1.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Encorton we wnioskowanych wskazaniach był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w latach 2012 i 2013. Treść stanowisk oraz uzasadnienia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Stanowisko RP/Rekomendacja Prezesa	Treść/uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i prednizolon we wskazaniu: Inne choroby o podłożu autoimmunizacyjnym; autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki – u dzieci do 18 rż. Choroby autoimmunizacyjne	Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków w zastosowaniach onkologicznych i pediatrycznych pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid,	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotretsat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu

<p>metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Choroby autoimmunizacyjne</p>	<p>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>Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Stan po przeszczepie</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus; - stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon; - stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia- w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus; - stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon , prednizon. <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>Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Obturacyjne choroby płuc</p>	<p>Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: prednizon w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc</p> <p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid, w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.</p> <p>Dowody naukowe i wieloletnia praktyka kliniczna wskazują na celowość stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc.</p> <p>Brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid we wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.</p>

2.2.1.2. Status refundacyjny

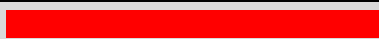
Produkty lecznicze zawierające substancję czynną prednisonum, refundowane w ocenianych wskazaniach znajdują się w grupie limitowej „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison”. Zakres wskazań on-label objętych refundacją obejmuje: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, natomiast wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „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”.

Tabela 3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach – prednison (na podstawie Załącznika A1a Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. z 2016 r. poz .48))

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	PO	WDŚ
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,20	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,60	27,95	23,68	ryczałt	8,54

2.3. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 4. Technologie alternatywne wg ekspertów klinicznych, ankietyowanych przez Agencję

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. Jarosław Reguła - Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii Choroby autoimmunizacyjne	 Stan po przeszczepie
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	„Inne, niż Encorton, leki są stosowane w określonych fazach wymienionych chorób, jeśli przewidują to aktualne wytyczne. Są to przeważnie aminosalicylany lub leki immunosupresyjne (tiopuryny). W okresie remisji leczenie encortonem jest zbędne z wyjątkiem autoimmunologicznych zapaleń wątroby i trzustki, w których stosuje się leczenie podtrzymujące Encortonem.”	„Terapie trójlekowe po transplantacji narządów i kończyn: GS + TAC + MMF. Glikokortykosterydy –Encorton –są obecnie stosowane w rzeczonych procedurach ;”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	„Najtańszym lekiem jest encorton. W niektórych chorobach (przypadkach) encorton może być zastąpiony prawie 3-krotnie droższym deksametazonem.”	„Ta obecnie stosowana, najtańszym składnikiem są glikokortykosteroidy (GS). Z dostępnych leków IS Encorton jest najtańszy”
Najsukuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Leczenie encortonem należy do najsukuteczniejszych metod leczenia większości chorób o podłożu (auto)immunologicznym	„Terapia trójlekowa –jw.”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznanych/stosowanych w Polsce, w ocenianym wskazaniu	Technologią rekomendowaną jest encorton (prednison). W autoimmunologicznym zapaleniu wątroby lek ten jest stosowany łącznie z azetiopryną	„Terapia trójlekowa –jw.”

Obturacyjne choroby płuc

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w leczeniu obturacyjnych chorób płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, znajdują się inne leki z grupy glikokortykosteroidów: glikokortykosteroidy systemowe (zgodnie z treścią wytycznych wymieniano tu prednizolon)

Choroby autoimmunologiczne

Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, obejmujące kilkadziesiąt jednostek chorobowych, nie jest możliwe precyzyjne wskazanie technologii alternatywnych. Do grona potencjalnych komparatorów na pewno można zaliczyć inne leki przeciwzapalne i immunosupresyjne, w tym inne kortykosteroidy.

Stan po przeszczepie

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu należy cyklosporyna i mykofenolan mofetylu.

Cyklosporyna uzyskała pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach począwszy od 1 stycznia 2012 roku, za odpłatnością ryczałtową. Natomiast termin wejścia cyklosporyny na wykaz we wskazaniu pozarejestracyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – 2012-07-01, poziom odpłatności: ryczałt.

Mykofenolan mofetylu uzyskał pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją we wskazaniu stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku począwszy od 1 stycznia 2012 roku za odpłatnością ryczałtową. Natomiast termin wejścia mykofenolanu mofetylu na wykaz we wskazaniu pozarejestracyjnym: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – 2012-03-01/2012-07-01, poziom odpłatności: ryczałt.

Szczegółowy opis technologii alternatywnym znajduje się w wcześniejszych opracowaniach Agencji:

- AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r. – obturacyjne choroby płuc;
- AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r. – choroby autoimmunologiczne;
- AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r – stan po przeszczepie.

2.4. Liczebność populacji

Obturacyjne choroby płuc

- W Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji powyżej 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet);
- Częstość występowania mukowiscydozy jest bardzo zróżnicowana, bowiem w Europie wynosi ona 1/25 000 - 1/1 800 urodzeń, zaś w Polsce 1/5 000. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób;
- Brak danych epidemiologicznych dla zarostowego zapalenie oskrzelików w Polsce.

Choroby autoimmunizacyjne

Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, obejmujące kilkadziesiąt jednostek chorobowych, nie jest możliwe precyzyjne określenie liczebności populacji chorych leczonych steroidami w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych.

W literaturze brak jest dokumentów omawiających całościowo problem chorób autoimmunizacyjnych. Zgodnie z odnalezioną publikacją „Szacuje się, że dotyczą one [tj. choroby autoimmunizacyjne – przypis analityka] ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi stanowią kobiety.” [Gutkowski 2008].

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny w Roczniku Demograficznym z 2015 roku ludność Polski w roku 2014 wynosiła 38 496 000 osób. Populacja pacjentów ze wszystkimi chorobami autoimmunizacyjnymi wynosiłaby zatem ok 1 924 800 osób.


Zgodnie z inną odnalezioną publikacją [Senatorski 2009] „Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji”. Zatem populacja pacjentów za chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym wynosiłaby w Polsce ok 11 548 800 osób.

Stan po przeszczepie

Zgodnie z danymi Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” w Polsce w roku 2015 przeszczepiono 1432 narządów pochodzących ze zwłok i 82 pochodzących od osób żywych. Transplantacji dokonano na rzecz 1514 pacjentów.

Poniżej przedstawiono informacje otrzymane w opiniach ekspertów klinicznych. Należy zwrócić uwagę, iż Agencja w toku prac nad przedmiotowym wskazaniem nie otrzymała opinii eksperckiej dla wskazania „obturacyjne choroby płuc”.

Tabela 5. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Liczebność populacji	Prof. dr hab. Jarosław Reguła - Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii Choroby autoimmunizacyjne	 Stan po przeszczepie
Liczba osób w Polsce z rozpatrywanym wskazaniem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„Roczna liczebność chorych wymagających leczenia encortonem jest trudna do oszacowania. We własnym ośrodku (w Centrum Onkologii-Instytucie), poza wrzodzącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, zdarza się kilkadziesiąt – sto osób ze wszystkimi wymienionymi chorobami przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki stanowiącymi wskazania do zastosowania encortonu.”	„1500 -2500 chorych”
Liczba osób, u których interwencja jest obecnie stosowana w rozpatrywanym wskazaniu	„Encorton (prednizon) jest obecnie stosowany u wszystkich chorych, którzy tego wymagają (liczba trudna do oszacowania).”	„ok. 2000 chorych”

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTMiT wystąpiła do 9 ekspertów klinicznych m.in. z prośbą o stanowisko w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających prednizon w wybranych wskazaniach innych niż ujęte w ChPL. Do momentu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano, jedno stanowisko eksperckie odnoszące się do zasadności zastosowania prednizonu w wybranych chorobach autoimmunologicznych z dziedziny gastroenterologii oraz jedno stanowisko odnoszące się do zastosowania prednizonu w stanach po przeszczepie. Otrzymane na potrzeby niniejszego opracowania stanowiska eksperckie zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Prof. dr hab. Jarosław Reguła - Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii Choroby autoimmunizacyjne	[REDACTED] Stan po przeszczepie
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	<p>Encorton (prednizon) należy do grupy glikokortykosteroidów, które znalazły zastosowanie prawie we wszystkich działach chorób wewnętrznych. Na liście wskazań w ChPL znajdują się tylko dwie choroby przewodu pokarmowego: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego_Crohna. Innymi chorobami o podłożu (auto)immunologicznym są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eozynofilowe zapalenie przełyku, - eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, - nadwrażliwość (alergia) pokarmowa, - autoimmunologiczne zapalenie trzustki - autoimmunologiczne zapalenie wątroby. <p>Jest to dodatkowa lista chorób (poza ChPL), które stale lub okresowo powinny być leczone prednizonem</p>	<p>„Glikokortykoidy (GS) (prednizon, prednizolon) stanowią grupę leków IS blokujących cytokiny – są więc jednym z filarów IS.</p> <p>W większości przeszczepów/przed wszystkim w przeszczepach wielotkankowych = kończyna, twarz - stosuje się terapię trójlekową GS+ Tacrolimus + MMF;</p> <p>Jest oczywiste, że leki te, ratujące życie muszą być finansowane z środków publicznych;</p> <p>W przypadkach incydentów „ostrego odrzucania” pierwszym krokiem terapeutycznym jest zwiększenie dawki sterydów (oraz w.w).”</p>
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	Nie znam takich argumentów	„Nie dotyczy/sprzeciw”
Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	Encorton (prednizon) w tabl. 1 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg. powinien być dostępny na receptę z odpłatnością ryczałtową	<p>„Finansowanie procedur: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku jest jak najbardziej uzasadnione ;</p> <p>Wymieniony preparat jest lekiem ratującym życie - jako lek stosowany w I fazie procesu transplantacji i leczeniu podtrzymującym</p> <p>Lek jest również niezbędny w leczeniu incydentów ostrego odrzucenia.</p> <p>Wymienione postaci leku – tabletki o różnych dawkach ułatwiają pacjentowi przyjmowanie wyliczonej indywidualnie dawki.”</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania prednizonu we wskazaniach:

- obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.

Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28 sierpnia 2016 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili aktualizację wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia, wykonanych na potrzeby raportów nr:

- AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.;
- AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r.;
- AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 5 nowych opracowań dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach w tym:

- 3 opracowania dotyczące zaleceń postępowania w obturacyjnych chorobach płuc;
- 1 opracowanie dotyczące zaleceń postępowania w chorobach autoimmunizacyjnych;
- 1 opracowanie dotyczące zaleceń postępowania w stanach po przeszczepie;

Obturacyjne choroby płuc

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu obturacyjnych chorób płuc (*GOLD 2015, AAP 2014, Mogayzel 2013*) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-23/2013. Na podstawie dostępnych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie **prednizonu** (lub doustnych glikokortykosteroidów) w **obturacyjnych chorobach płuc – innych niż wymienione w ChPL**, jest (odpowiednio dla poszczególnych z jednostek chorobowych):

- mukowiscydoza: niezalecane do rutynowego stosowania u wszystkich chorych (z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych, przy długotrwałym ich podawaniu). W polskich wytycznych z 2009 r. prednizon jest zalecany **w leczeniu alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP)** oraz **w leczeniu chorych na CF z progresją zmian w płucach**, niereagującą na kompleksowe leczenie innymi lekami;
- POChP: nieuzasadniony przez brak wystarczających dowodów (w odniesieniu do krótkookresowego ich podawania) oraz niezalecany w przypadku długookresowej monoterapii (niektóre wytyczne, jako powód takiej rekomendacji również wskazywały brak wystarczających dowodów). Jednakże, **zaleca się ich podawanie w przypadku zaostrzeń POChP (rekomendowane jest podawania doustnego prednizonu lub jego odpowiedników – prednizolonu, w dawce 30-40 mg/dobę przez 5 -14 dni, a zgodnie z polskimi wytycznymi rekomenduje się podawanie prednizonu/prednizolonu w dawce 30 mg/dobę przez 10-14 dni)**;
- zapalenie oskrzelików: niezalecane u dzieci, z uwagi na niewystarczające dowody na ich skuteczność w tej chorobie, oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków.

Choroby autoimmunizacyjne

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu chorób autoimmunologicznych (*Tramacere 2015*) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr: AOTM-OT-434-36/2013. Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się w powyższym opracowaniu. Glikokortykosteroidy (w tym

prednizon) w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych są standardowym leczeniem wymienianym w podręcznikach medycznych.

Stan po przeszczepie

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu pacjentów po przeszczepie (Karam 2014) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr: AOTM-OT-434-39/2013. Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się w powyższym opracowaniu. Glikokortykosteroidy (w tym prednizon) wymieniane są jako podstawowy składnik schematów immunosupresji stosowanych w stanach po przeszczepieniu.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28 sierpnia 2016 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili aktualizację wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia, wykonanych na potrzeby raportów nr:

- AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.;
- AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r.;
- AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania prednizonu w wnioskowanych wskazaniach.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono dostępne prezentacje preparatu, aktualne ceny oraz zakres wskazań objętych refundacją, zarówno rejestracyjnych jak i pozarejestracyjnych.

Wszystkie produkty lecznicze Encorton (prednisonum), należące do grupy limitowej „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison”, finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a w zakresie wskazań innych niż ujęte w ChPL dodatkowo we wskazaniach: „eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego).

Z wyjątkiem produktu leczniczego Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt. (kod EAN 5909990641192), produkty lecznicze Encorton finansowane są ponadto we wskazaniach: obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku” – tj. wskazaniach będących przedmiotem oceny niniejszego opracowania.

Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsze opracowanie, są objęte refundacją na mocy Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.

Tabela 7 Wykaz produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednizon - grupa limitowa 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison (opracowanie własne na podstawie Załącznika A1a Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48))

Nazwa, postać i dawka	Zawartość op.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	8,32
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	12,09	5,92				9,37
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	17,01	20,34	11,84				11,7
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,6	22,68	27,95	23,68				8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,6	29,6				5,33

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny preparatów Encorton (prednizon) finansowanych w ocenianych w niniejszym opracowaniu wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego wyniosła ok. 7,42 mln zł w 2014 roku, a w roku 2015 wzrosła do kwoty 8,78 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-maj 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 4,52 mln zł.

Uwaga: Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestacyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazania, czyli 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, stanowią jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 8 Wartość refundacji cen leków zawierających leflunomid według kodów EAN w latach 2014- maj 2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – maj)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)
Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	5909990170616	39 627	5 231,58 zł	39 954	6 617,56 zł	15 872	3 320,64 zł
Encorton, tabl., 5 mg 20 szt.	5909990297016	406 151	902 227,34 zł	342 968	1 005 316,77 zł	144 937	572 792,22 zł
Encorton, tabl., 10 mg 20 szt.	5909990405329	384 074	2 943 206,80 zł	386 805	3 479 138,04 zł	161 736	1 773 386,69 zł
Encorton, tabl., 20 mg 20 szt.	5909990405428	201 668	3 574 083,02 zł	212 176	4 287 818,86 zł	89 891	2 168 089,10 zł
Razem:		1 031 520	7 424 748,74 zł	981 903	8 778 891,23 zł	412 436	4 517 588,65 zł

Źródła:

Komunikat DGL z dnia 24 sierpnia 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - maj 2016);

Komunikat DGL z dnia: 23 marca 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015);

Komunikat DGL z dnia 24 czerwca 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2014);

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji nowych dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej przeprowadzono aktualizację przeglądów systematycznych przeprowadzonych pierwotnie na potrzeby raportów nr: AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.; AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r. i AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.; w następujących bazach informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 16.08.2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji.

Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji oraz interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Ze względu na dużą ilość otrzymanych wyników, zastosowano filtry dotyczące typów publikacji. Do dalszych prac włączono jedynie badania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy. Zastosowano ograniczenie czasowe i do opracowania włączono publikacje opublikowane po 01.01.2013 r. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych. Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 8.1 Strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych. Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 76 wyników, w bazie Embase – 277 wyników, natomiast w bazie Cochrane Library – 60 wyników (do analizy włączono jedynie przeglądy Cochrane i inne przeglądy systematyczne z Cochrane Library). Na etapie selekcji publikacji przegląd wyników wyszukiwania przeprowadził jeden analityków.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Identyfikacja dowodów naukowych przebiegała również w oparciu o referencje wytycznych klinicznych.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS dla prednizonu

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z obturacyjnymi chorobami płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi - w przypadkach innych niż określone w ChPL; pacjenci po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	prednizon	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	dowolne	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none">przeglądy systematycznemeta-analizy	-
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, Publikacje dostępne w pełnym tekście; Publikacje opublikowane po 01.01.2013 r.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty konferencyjne).

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono łącznie 14 opracowań wtórnych:

- 6 publikacji dotyczących chorób autoimmunologicznych: 2 przeglądy Cochrane Library (*Hughes 2015* i *Hahn 2015*), 2 przeglądy systematyczne i meta-analizy (*Shiber 2014* i *Iudic 2014*), 1 przegląd systematyczny (*Defaco 2015*) i 1 meta-analizę (*Ren 2015*);
- 4 publikacje dotyczące obturacyjnych chorób płuc: 1 przegląd systematyczny i meta-analizę (*Cheng 2013*) oraz 3 przeglądy systematyczne (*Woods 2014* i 2 x *Walters 2014*);
- 4 publikacje dotyczące stanu po przeszczepie: 2 przeglądy systematyczne i meta-analizy (*Rashidi 2016* i *Almeida 2013*), 1 przegląd systematyczny (*Maiolino 2016*) i 1 meta-analizę (*Lan 2014*).

Dla wskazania choroby autoimmunizacyjne odnaleziono dowody wskazują na powszechne użycie GKS (w tym prednizonu) w leczeniu różnorodnych chorób zaliczających się do wcześniej wspomnianej kategorii. Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, obejmujące kilkadziesiąt jednostek chorobowych, nie jest możliwe przedstawienie jednoznacznej oceny skuteczności ocenianej cząsteczki w leczeniu poszczególnych jednostek chorobowych. Prednizon jest standardowym składnikiem schematów leczenia stosowanych np. w chorobie Gravesa-Basedowa, polimialgii reumatycznej i twardziny układowej.

Dla wskazania obturacyjne choroby płuc znaleziono szereg dowodów wskazujących na powszechne i skuteczne stosowanie GKS (w tym prednizonu) w leczeniu zaostrzeń POChP u dorosłych.

Dla wskazania stan po przeszczepie odnaleziono dowody wskazują na powszechne zastosowanie systemowych GKS (w tym prednizonu) w trakcie leczenia immunosupresyjnego po przeprowadzonej transplantacji. Leki z tej grupy są stosowane jako standardowych składnik wielolekowych schematów leczenia. W odnalezionych publikacjach najczęściej oceniano skuteczność innych leków, podawanych razem z glikokortykosteroidami.

Najważniejsze informacje z opracowań wtórnych odnalezionych na potrzeby niniejszej aktualizacji wcześniejszych opracowań Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki opracowań włączonych do raportu

Badania i ich metodyka	Wyniki
Badania dotyczące chorób autoimmunologicznych	
<p>Ren 2015</p> <p>Sieciowa meta-analiza. Celem badania było porównanie skuteczności 4 schematów leczenia stosowanych w chorobie Gravesa-Basedowa.</p> <p>Do opracowania włączono 4 badania RCT. Porównywano następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioaktywny jod; • radioaktywny jod + prednizon; • leki przeciwtruczycowe; • operacja. 	<p>Dla terapii radioaktywnym jodem + prednizon wykazano istotną statystycznie przewagę nad pozostałymi metodami leczenia dla punktu końcowego: redukcja częstości występowania zaostrzeń oraz nowych oftalmopatii.</p> <p>Leczenie lekami przeciwtruczycowymi i operacja w porównaniu do terapii radioaktywnym jodem, istotnie statystycznie zmniejszyły częstości występowania zaostrzeń oraz nowych oftalmopatii.</p> <p>Terapia radioaktywnym jodem, w porównaniu do leczenia lekami przeciwtruczycowymi i operacji, istotnie statystycznie obniża częstość nawrotów choroby.</p> <p>Pod względem skuteczności w unikaniu zaostrzeń oraz nowych oftalmopatii, oceniane terapie ustawiono w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioaktywny jod + prednizon; • leki przeciwtruczycowe; • operacja; • radioaktywny jod. <p>Pod względem skuteczności w unikaniu nawrotów choroby oceniane terapie ustawiono w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioaktywny jod; • leki przeciwtruczycowe; • operacja;
<p>Hughes 2015</p> <p>Przegląd systematyczny Cochrane Library. Celem badania była ocena terapii kortykosteroidami w leczeniu przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.</p> <p>Do opracowania włączono 2 badania kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezaślepienie badanie RCT, 35 uczestników, prednizon (19) vs. placebo (16); • podwójnie zaślepienie badanie RCT, 40 uczestników, prednizon (16) vs. deksametazon (24). 	<p>Dowody bardzo niskiej jakości z jednego małego badania RCT, nie wykazały istotnej statystycznie przewagi prednizonu nad brakiem leczenia. Jednakże kortykosteroidy są powszechnie stosowane w praktyce lekarskiej.</p> <p>Umiarkowanej jakości dowody z jednego badania RCT wskazują iż, skuteczność podawanych doustnie comiesięcznie wysokich dawek deksametazonu nie różni się istotnie statystycznie od standardowej, podawanej codziennie terapii prednizonem.</p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych występowało z podobną częstotliwościami w obydwu porównywanych grupach. U pacjentów leczonych deksametazonem żądziej występowała bezsenność i twarz księżycowata.</p>
<p>Hahn 2015</p> <p>Przegląd systematyczny Cochrane Library. Celem badania była ocena korzyści oraz zagrożeń związanych z różnymi terapiami stosowanymi w zapobieganiu oraz leczeniu chorób nerek w przebiegu choroby Schönleina-Henocha (zapalenie naczyń związane z IgA, HSP).</p> <p>Do opracowania włączono 13 badań. W 8 badaniach oceniano</p>	<p>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego ryzyko wystąpienia choroby nerek, dla porównania prednizonu podawanego od 14 do 28 dni u dzieci z HSP vs. placebo lub leczenie wspomagające.</p> <p>Inne przedstawione wyniki opracowania nie odnoszą się do prednizonu.</p> <p>Na podstawie dostępnych, niskiej jakości danych z badań RCT można stwierdzić iż, nie ma dowodów na korzyść z stosowania prednizonu i leków przeciwplytkowych w zapobieganiu chorobom nerek u dzieci z HSP.</p>

<p>skuteczność terapii stosowanych w zapobieganiu wystąpienia chorób nerek w przebiegu HSP. W 4 badaniach oceniano skuteczność terapii stosowanych w leczeniu chorób nerek w przebiegu HSP.</p>	
<p>Dejaco 2015 Przegląd systematyczny. Celem badania było podsumowanie dowodów na skuteczność leczenia i ocena czynników prognostycznych dla polimialgii reumatycznej (ang. <i>polymyalgia rheumatica</i>).</p> <p>Do opracowania włączono 52 publikacje. W jednym badaniu RCT porównywano skuteczność wysokiej (20 mg/dzień) vs. niskiej (10 mg/dzień) dawki prednizonu. Dodatkowo do opracowania włączono 7 badań retrospektywnych porównujących różne dawki prednizonu: > 7,5 mg/dzień vs. ≤ 7,5 mg/dzień; > 15 mg/dzień vs. ≤ 15 mg/dzień i > 30 mg/dzień vs. ≤ 30 mg/dzień.</p> <p>W jednym badaniu RCT porównywano skuteczność i bezpieczeństwo metyloprednizolonu (IM) podawanego domięśniowo z GKS podawanymi doustnie.</p>	<p>Pojedyncze badanie RCT wskazuje iż, leczenie wysokimi dawkami prednizonu (20 mg/dzień) w porównaniu do leczenia niskimi dawkami (10 mg/dzień) powoduje mniejszą ilość szybkich nawrotów choroby. Badania retrospektywne wskazują na odwrotną zależność: mniej nawrotów choroby następowało u pacjentów leczonych niższymi dawkami prednizonu.</p> <p>W badaniu RCT oraz jednym badaniu retrospektywnym wykazano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem glikokortykosteroidów w grupie pacjentów stosujących wyższe dawki prednizonu.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości remisji dla porównania: metyloprednizolon podawany domięśniowo vs. GKS podawane doustnie. W ramieniu leczonym IM występowało niższe stężenie skumulowane GKS po 24 i 96 tyg. leczenia oraz niższy przyrost masy ciała niż u pacjentów leczonych GKS podawanymi doustnie.</p>
<p>Shiber 2014 Przegląd systematyczny i meta-analiza. Celem badania była ocena skuteczności różnych schematów GKS stosowanych w zapobieganiu progresji orbitopatii tarczycowej (ang. Graves' Ophthalmopathy, GO) po terapii radioaktywnym jodem.</p> <p>Do opracowania włączono 8 badań: RCT oraz retrospektywnych, porównujących różne schematy GKS z: placebo, brakiem leczenia i innymi schematami GKS.</p>	<p>U pacjentów z wcześniej występującą GO standardowa dawka prednizonu (0,4-0,5 mg/kg) była skuteczna w zapobieganiu progresji GO. Wynik dotyczy pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią GO przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>W 2 badaniach oceniano skuteczność niskich dawek prednizonu (0,2-0,3 mg/kg) u pacjentów z łagodnym GO lub u pacjentów z czynnikami ryzyka. Należy zaznaczyć iż, do grup kontrolnych tych badań nie włączano pacjentów z wcześniej występującym GO. W tych badaniach wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność niskich dawek prednizonu w porównaniu do placebo i braku terapii, w zapobieganiu progresji GO. Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania standardowych i niskich dawek prednizonu w zapobieganiu progresji GO.</p> <p>U pacjentów bez wcześniej występującej GO nie wykazano korzyści z profilaktycznego stosowania steroidów. Należy jednak zwrócić uwagę iż, nie ma wystarczającej ilości danych aby ocenić skuteczność profilaktyki steroidami u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju GO.</p> <p>Profilaktyka GKS nie wpływała na występowanie nadczynności tarczycy. Zdarzenia niepożądane związane z GKS występowały często, lecz zwykle miały łagodne nasilenie.</p>
<p>Iudic 2014 Przegląd systematyczny i meta-analiza. Celem badania była ocena powszechności oraz okoliczności stosowania GKS w terapii twardziny układowej (ang. systemic sclerosis, SSc).</p> <p>Do opracowania włączono 23 opracowania: 18 badań kohortowych oraz 5 publikacji z rejestrów medycznych.</p>	<p>GKS są stosowane u 36% pacjentów z twardziną układową. W 6 badaniach przedstawiono oddzielnie wyki dla postaci rozproszonyj (GKS stosowane u 52% pacjentów) i postaci skórnej (GKS stosowane u 33% pacjentów).</p> <p>W 5 badaniach przedstawiono informacje dotyczące wielkości stosowanej dawki GKS. U 89% pacjentów dzienna dawka wynosiła < 15 mg/kg prednizonu lub innych steroidów o porównywalnej sile.</p> <p>Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie związków między stosowaniem GKS a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesnym stosowaniem terapii immunosupresyjnej; • występowaniem postaci rozproszonyj choroby;

	<ul style="list-style-type: none"> • pcią pacjenta. <p>Pomimo ograniczonej ilości dowodów na skuteczność GKS w leczeniu SSc, leki z tej grupy są powszechnie stosowane w leczeniu SSc, zwłaszcza u pacjentów z postacią rozporoszoną choroby.</p> <p>Zmienność w zakresie sposobu wykorzystania GKS w różnych ośrodkach jest znaczna i wskazuje na potrzebę opracowania rekomendacji klinicznych dla ich zastosowania.</p>
Badania dotyczące obturacyjnych chorób płuc	
<p>Woods 2014</p> <p>Przegląd systematyczny. Celem badania była ocena wykorzystania kortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń POChP</p> <p>Do badania włączono wszystkie zidentyfikowane badania RCT kontrolowane placebo, meta-analizy i przeglądy systematyczne oceniające skuteczność systemowych kortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń POChP</p>	<p>W porównaniu do placebo, kortykosteroidy poprawiają przepływ powietrza, obniżają wskaźnik niepowodzenia terapii i mogą złagodzić objawy oraz skrócić czas pobytu w szpitalu. W związku z tym, kortykosteroidy są rekomendowane przez wszystkie główne wytyczne leczenia POChP.</p> <p>Obecna literatura sugeruje, że niskie dawki doustnych kortykosteroidów są równie skuteczne co wysokie dawki dożylnych kortykosteroidów przy minimalizacji efektów ubocznych.</p> <p>Najnowsze dane sugerują, że krótszy czas terapii kortykosteroidami jest tak samo skuteczny jak tradycyjny obecnie rekomendowany przez wytyczne.</p>
<p>Walters 2014 – czas stosowania GKS</p> <p>Przegląd systematyczny. Celem badania było porównanie krótkotrwałej (≤ 7 dni) i standardowej (>7 dni) terapii systemowymi kortykosteroidami u dorosłych pacjentów z zaostrzeniami POChP</p> <p>Do opracowania włączono 8 badań RCT porównujących różne czasy stosowania GKS, w których wzięło udział 582 pacjentów.</p>	<p>W czterech badaniach nie odnaleziono różnic w ryzyku niepowodzenia leczenia pomiędzy krótkim a długim leczeniem systemowymi kortykosteroidami (n=457, OR 0,72, 95 % CI: 0,36-1,46).</p> <p>Nie stwierdzono różnic w ryzyku nawrotu (nowe zdarzenie) pomiędzy krótkim i dłuższym systemowej terapii kortykosteroidami (n = 457, OR 1,04, 95% CI: 0,70-1,56).</p> <p>Czas do kolejnego zaostrzenia POChP nie różnił się w jednym dużym badaniu z hipotezą non-inferiority porównującym leczenie systemowymi kortykosteroidami przez 5 dni do 14 dni (n=311, HR 0,95, 95 % CI: 0,66-1,37).</p> <p>W pięciu badaniach nie odnaleziono różnic w prawdopodobieństwie efektów ubocznych między krótką a dłuższą terapią systemowymi kortykosteroidami (n=503, OR 0,89, 95 % CI: 0,46-1,69).</p> <p>Czas pobytu w szpitalu (n=421, MD -0,61 dnia, 95 % CI -1,51-0,28) i wartość FEV1 na końcu leczenia (n=185, MD FEV1 -0,04, 95 % CI: -0,19-0,1) nie różniły się między krótką a dłuższą terapią.</p>
<p>Walters 2014 – systemowa terapia GKS</p> <p>Przegląd systematyczny. Celem badania była ocena i porównanie skuteczności leczenia kortykosteroidami podawanymi doustnie lub pozajelitowo względem placebo u dorosłych pacjentów z zaostrzeniami POChP.</p> <p>Do opracowania włączono 17 badań (n=1787).</p>	<p>Ogólnoustrojowe kortykosteroidy zmniejszają ryzyko niepowodzenia leczenia o ponad połowę w porównaniu z placebo w dziewięciu badaniach (n = 917) z medianą czasu leczenia 14 dni (OR 0,48, 95% CI: 0,35-0,67). Dane oceniono jako wysokiej jakości.</p> <p>Umiarkowanej jakości dowody z 2 badań wskazują na niższy poziom wskaźnika nawrotu w ciągu jednego miesiąca w przypadku leczenia systemowego kortykosteroidami (n = 415) (HR 0,78, 95% CI: 0,63-0,97).</p> <p>Śmiertelność do 30 dni, nie została zmniejszona przez leczenie systemowe kortykosteroidami w porównaniu z grupą kontrolą w 12 badaniach (n = 1319, OR 1,00, 95% CI: 0,60-1,66).</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych zwiększyło się w przypadku kortykosteroidów (OR 2,33, 95% CI: 1,59-3,43). Również ryzyko wystąpienia hiperglikemii było istotnie podwyższone u pacjentów stosujących kortykosteroidy (OR 2,79, 95% CI: 1,86-4,19).</p> <p>Dla ogólnego leczenia szpitalnego, czas trwania hospitalizacji był znacznie krótszy w przypadku kortykosteroidów (MD -1.22 dnia, 95% CI -2,26 do -0,18).</p> <p>Porównanie pozajelitowego z doustnym leczeniem nie wykazało istotnych różnic w pierwszorzędkowych punktach końcowych: niepowodzenia leczenia, nawrotów lub śmiertelności lub jakichkolwiek drugorzędowych punktach końcowych.</p>

<p>Cheng 2013</p> <p>Przegląd systematyczny i meta-analiza badań RCT. Celem badania była ocena efektów systemowych kortykosteroidów na wskaźnik niepowodzenia terapii i polepszenie wskaźnika FEV1 w porównaniu z placebo w POChP.</p> <p>Do opracowania włączono 12 badań, w których wzięło udział 1172 pacjentów.</p>	<p>Użycie systemowych kortykosteroidów wiązało się z istotną redukcją wskaźnika niepowodzenia terapii (RR 0,58; 95 % CI: 0,46-0,73) i poprawą w zmianie wskaźnika FEV 1 (0,11; 95 % CI: 0,08-0,14 L).</p> <p>Leczenie wysokimi dawkami nie okazało wyższości nad niskimi dawkami.</p> <p>Nie stwierdzono jasnej korelacji pomiędzy efektem zastosowanego leczenia a początkową dawką.</p> <p>Systemowe kortykosteroidy prowadziły do oczywistego wzrostu ryzyka hiperglikemii.</p> <p>W grupie leczonej wysoką dawką nie występowało wyższe ryzyko efektów ubocznych.</p>
Badanie dotyczące stanu po przeszczepie	
<p>Maiolino 2016</p> <p>Przegląd systematyczny. Celem badania była ocena dostępnych opcji terapeutycznych dla ustnych manifestacji choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Szczególną uwagę zwrócono na jakość życia pacjentów oraz obniżenie śmiertelności powodowanej przez tę jednostkę chorobową.</p> <p>Do opracowania włączono 52 badania. Pacjenci otrzymywali leczenie ogólnoustrojowe lub miejscowe. Zastosowane terapie podzielono na 3 kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory proliferacji i/lub uwalniania komórek B i T (cyklosporyna, hydrochloroquine, sirolomus, takrolimus, pentostatyna, rituximab); • Działające na zaburzenia zapalne (klofazymina, metotreksat, metyloprednizolon, talidomid); • leczenie immunomodulujące (kwas mykofenolowy, pozaustrojowe fotoferezy); 	<p>W opracowaniu nie przedstawiono oddzielnych wyników dla prednizolu. Był on składnikiem część schematów leczenia wykorzystywanych w włączonych do opracowania badaniach.</p> <p>Kortykosteroidy stanowią pierwszą linię leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Znajdują również zastosowanie w profilaktyce. Zapobiegają odpowiedzi zdrowych tkanek na procesy zapalne oraz hamują wydzielanie chemicznych mediatorów zapalenia. Dzięki temu pacjenci są mniej podatni na wystąpienie GVHD.</p> <p>Najczęściej używanymi substancjami w leczeniu systemowym (ogólnoustrojowym) są: metyloprednizolon, inne kortykosteroidy oraz takrolimus. W leczeniu miejscowym najczęściej stosuje się cyklosporynę.</p>
<p>Rashidi 2016</p> <p>Przegląd systematyczny i meta-analiza. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii steroidami vs steroidy + dodatkowy lek w I linii leczenia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p> <p>Do opracowania włączono 7 badań RCT. Jako grupa kontrolna był stosowany prednizon (dawka: 2 mg/kg/dzień) lub jego odpowiednik. W ramionach eksperymentalnych włączonych opracowań stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższe dawki steroidów; • globulinę anty-tymocytową; • infliksymab; • przeciwciało przeciwko receptorowi dla IL-2 (daklizumab i BT563); 	<p>Steroidy (w tym prednizon) są standardowym leczeniem I rzutu w ostrych przypadkach choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p> <p>Wykazano istotnie statystyczną różnicę na niekorzyść ramion eksperymentalnych (steroid + inny lek) dla punktu końcowego przeżycie całkowite w 100 dniu terapii. Dla przeżycia całkowitego po roku wynik nie był IS, lecz kierunek wnioskowania został zachowany.</p> <p>Wyniki opracowania wskazują, iż nie ma uzasadnienia dla stosowania kombinowanych schematów terapii I rzutu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Powinna być stosowana monoterapia steroidami. Konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • immunotoksynę specyficzną dla receptora CD-5; • kwas mykofenolowy. 	
<p>Lan 2014</p> <p>Meta-analiza. Celem badania była ocena zalet i wad immunosupresyjnej monoterapii w porównaniu do terapii kombinowanej z steroidami, po transplantacji wątroby oraz wpływ zastosowanego leczenia na nawrót WZW C.</p> <p>Do opracowania włączono 14 badań RCT w których udział wzięło 1814 pacjentów. W badaniach porównywano skuteczność monoterapii immunosupresyjnej względem schematów leczenia immunosupresyjnego z prednizonem. Porównano następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • takrolimus vs takrolimus + steroid lub potrójna terapia przeciw WZW C; • cyklosporyna vs cyklosporyna + steroid; • kwas mykofenolowy vs kwas mykofenolowy + steroid; 	<p>W badaniu nie przedstawiono żadnych wyników oceniających skuteczność i bezpieczeństwo prednizolu. Był on stosowany w 9 z włączonych do opracowania badaniach. Lek ten jest jednym z standardowych składników schematów leczenia immunosupresyjnego stosowanego po przeszczepie wątroby.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla monoterapii takrolimusem i cyklosporyną vs leczenie kombinowane dla punktu końcowego częstotliwość ostrych odrzutów przeszczepu;</p> <p>U pacjentów stosujących monoterapię kwasem mykofenolowym w porównaniu do terapii kombinowanej, istotnie statystycznie częściej występowały ostre odrzuty przeszczepu;</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla monoterapii takrolimusem w porównaniu do terapii kombinowanej dla nawrotów WZW C;</p> <p>U pacjentów stosujących dwulekowe schematy immunosupresji wykazano istotne statystycznie częstsze występowanie zakażeń wirusem cytomegalii oraz lekozależnej cukrzycy;</p>
<p>Almeida 2013</p> <p>Przegląd systematyczny i meta-analiza. Celem badania była ocena bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów w trakcie terapii podtrzymującej po przeszczepie nerek.</p> <p>Do opracowania włączono łącznie 42 badania: 38 RCT i 4 kohortowe.</p>	<p>Prednizon wchodził w skład większości stosowanych w porównywanych badaniach schematów leczenia immunosupresyjnego. W badaniu nie przedstawiono żadnych wyników oceniających jego bezpieczeństwo. Prednizon jest standardowym składnikiem schematów leczenia immunosupresyjnego stosowanego po przeszczepie nerki.</p> <p>U pacjentów stosujących takrolimus względem pacjentów leczonych cyklosporyną, występowało zwiększone ryzyko cukrzycy i zmniejszone ryzyko dyslipidemii.</p> <p>U pacjentów stosujących kwas mykofenolowy względem pacjentów leczonych azatiopryną, występowało zwiększone ryzyko: infekcji, buli brzucha, rozwolnienia i wymiotów.</p> <p>U pacjentów stosujących silorimus względem pacjentów leczonych takrolimusem lub cyklosporyną występowało zwiększone ryzyko: anemii, cukrzycy, dyslipidemii i zaprzestania leczenia. U pacjentów stosujących cyklosporynę występowało zwiększone ryzyko infekcji cytomegalowirusem.</p> <p>U pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny w połączeniu z lekami antymetabolicznymi w porównaniu do pacjentów leczonych tylko inhibitorami kalcyneuryny, częściej występowały zdarzenia niepożądane.</p> <p>U pacjentów stosujących leki z grupy TOR-I (inhibitory sygnału proliferacji, ang. <i>proliferation signal inhibitors</i>) w porównaniu do pacjentów leczonych kwasem mykofenolowym, częściej występowały zdarzenia niepożądane.</p>

6.1.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

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.

Wśród działań niepożądanych w obrębie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej obserwowano: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet, rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa. Spośród obserwowanych działań niepożądanych jako zaburzenia żołądka i jelit klasyfikowano: 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 przetyku, zaburzenia trawienia. Obserwowano również: zaburzenia układu nerwowego, tj.: 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); zaburzenia endokrynne: wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę); zaburzenia oka, tj.: zaćma podtorebkowa tylna; zaburzenia psychiczne: najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tyg. 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; zaburzenia metabolizmu i odżywiania, tj.: ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie oraz zaburzenia naczyń (zespoły zakrzepowo-zatorowe).

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

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 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL.

Niniejszy raport dotyczy produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r, załącznik A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych, zawierających prednizon, we wskazaniach:

- obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpik.

Z uwagi na fakt, że wskazane wyżej technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji listopadzie 2013 roku, niniejsze opracowanie stanowi aktualizację i uzupełnienie informacji z wcześniejszych opracowań Agencji nr AOTM-OT-434-23/2013, AOTM-OT-434-36/2013, AOTM-OT-434-39/2013.

Problem zdrowotny

Obturacyjne choroby płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim na dym tytoniowy. Zmianom płucnym towarzyszą istotne zmiany pozapłucne, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych.

W Polsce POChP w kategorii spirometrycznej ≥ 2 wg GOLD stwierdza się u ok. 10% populacji > 40 r.ż. (częściej u mężczyzn niż u kobiet). W innych krajach chorobowość jest różna i zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. Wg szacunków WHO POChP zajmuje 5. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Polsce umieralność z powodu POChP szacuje się na ok. 17 000 zgonów rocznie. W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia chorobowości i umieralności spowodowanej POChP.

Leczenie i cele leczenia „Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie narażenia na bierne palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe (farmakologiczne – m.in. glikokortykosteroidami wziewnymi, tlenem, wspomaganie wentylacji);
- leczenie zaostrzeń;
- leczenie operacyjne.
- wyeliminowanie narażenia na czynniki nasilające objawy choroby;
- unikanie stosowania leków uspokajających i nasennych;
- szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom.

Zarostowe zapalenie oskrzelików

Zarostowe zapalenie oskrzelików (łac. broncholitis obliterans) charakteryzuje się występowaniem włóknienia oskrzelików, które doprowadza do ich zwężenia, a nawet do zamknięcia światła. Najczęściej występuje w:

- przebiegu chorób tkanki łącznej, szczególnie w przebiegu RZS (reumatoidalnego zapalenia stawów);
- w następstwie zakażeń (wirusowych, mikoplazmatycznych);
- inhalacji toksycznych substancji;
- po zastosowaniu leków (soli złota i penicylaminy);
- w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;

Po przeszczepie płuca, serca lub szpiku pojawia się zespół obliteracyjnego zapalenia oskrzelików (BOS, ang. *bronchitis obliterans syndrome*), mający charakter przewlekłego odrzucania. Występuje ono zwykle po upływie roku od transplantacji, a po 5 latach może dotyczyć ok 65% chorych i jest główną przyczyną zgonu. Wskaźniki zapadalności i chorobowości u dorosłych nie są znane.

W BOS glikokortykosteroidy są nieskuteczne i zwykle zwiększa się dawki leków immunosupresyjnych, ale skuteczność tego postępowania również jest wątpliwa. Jeśli dominuje zapalenie, a nie włóknienie, korzyści może przynieść stosowanie makrolidu, szczególnie azytromycyna w dawce 250 mg co drugi dzień. W przypadkach towarzyszących RZS stosuje się etanercept w skojarzeniu z metotreksatem.

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Mukowiscydoza to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób.

Leczenie i cele leczenia Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- leczenie żywieniowe;
- terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie powikłań CF.

Choroby autoimmunizacyjne

Autoimmunizacja to odpowiedź immunologiczna przeciwko własnemu antygenowi lub antygenom. Choroba autoimmunizacyjna to uszkodzenie tkanek bądź zaburzenie czynności fizjologicznej wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej.

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się 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). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Stan po przeszczepie

Uszkodzenia narządów powstałe w wyniku chorób lub na skutek wypadków bywają na tyle poważne, że jedynym ratunkiem dla życia jest przeszczep. Współczesna medycyna ma nieosiągalne jeszcze do niedawna możliwości ratowania zdrowia i życia ciężko chorych ludzi. Dzięki rosnącej wiedzy lekarzy, postępowi technologicznemu i nowoczesnym terapiom z roku na rok rośnie liczba wskazań do transplantacji jako metody leczenia.

Przeszczep (transplantacja) to 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. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja jednak wystąpieniu zakażeń lub nowotworów oraz wywołuje narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie immunosupresyjne wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, obejmujące kilkadziesiąt jednostek chorobowych, nie jest możliwe precyzyjne wskazanie technologii alternatywnych. Do grona potencjalnych komparatorów na pewno można zaliczyć inne leki przeciwzapalne i immunosupresyjne, w tym inne kortykosteroidy.

Skuteczność kliniczna

W ramach aktualizacji poprzednich opracowań do analizy klinicznej włączono łącznie:

- 6 publikacji dotyczących chorób autoimmunologicznych: 2 przeglądy Cochrane Library (Hughes 2015 i Hahn 2015), 2 przeglądy systematyczne i meta-analizy (Shiber 2014 i Ludic 2014), 1 przegląd systematyczny (Dejaco 2015) i 1 meta-analizę (Ren 2015);
- 4 publikacje dotyczące obturacyjnych chorób płuc: 1 przegląd systematyczny i meta-analizę (Cheng 2013) oraz 3 przeglądy systematyczne (Woods 2014 i 2 x Walters 2014);
- 4 publikacje dotyczące stanu po przeszczepie: 2 przeglądy systematyczne i meta-analizy (Rashidi 2016, Almeida 2013), 1 przegląd systematyczny (Maiolino 2016) i 1 meta-analizę (Lan 2014).

Dla wskazania choroby autoimmunizacyjne odnaleziono dowody wskazujące na powszechne użycie GKS (w tym prednizonu) w leczeniu różnorodnych chorób zaliczających się do wcześniej wspomnianej kategorii. Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, obejmujące kilkadziesiąt jednostek chorobowych, nie jest możliwe przedstawienie jednoznacznej oceny skuteczności ocenianej cząsteczki. Prednizon jest standardowym składnikiem schematów leczenia stosowanych np. w: chorobie Gravesa-Basedowa, polimialgii reumatycznej i twardziny układowej.

Dla wskazania obturacyjne choroby płuc znaleziono szereg dowodów wskazujących na powszechne i skuteczne stosowanie GKS (w tym prednizonu) w leczeniu zaostrzeń POChP u dorosłych.

Dla wskazania stan po przeszczepie odnaleziono dowody wskazujące na powszechne zastosowanie GKS (w tym prednizonu) w trakcie leczenia immunosupresyjnego po przeprowadzonej transplantacji. Leki z tej grupy są stosowane jako standardowych składnik schematów leczenia. W odnalezionych publikacjach najczęściej oceniano skuteczność innych leków, podawanych razem z steroidami.

Bezpieczeństwo

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.

Wśród działań niepożądanych w obrębie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej obserwowano: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet, rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa. Spośród obserwowanych działań niepożądanych jako zaburzenia żołądka i jelit klasyfikowano: 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. Obserwowano również: zaburzenia układu nerwowego, tj.: 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); zaburzenia endokrynne: wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę); zaburzenia oka, tj.: zaćma podtorebkowa tylna; zaburzenia psychiczne: najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tyg. 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; zaburzenia metabolizmu i odżywiania, tj.: ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie oraz zaburzenia naczyń (zespoły zakrzepowo-zatorowe).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Obturacyjne choroby płuc

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu obturacyjnych chorób płuc (GOLD 2015, AAP 2014, Mogayzel 2013) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-23/2013. Na podstawie dostępnych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie prednizonu (lub doustnych glikokortykosteroidów) w obturacyjnych chorobach płuc – innych niż wymienione w ChPL, jest (odpowiednio dla poszczególnych z jednostek chorobowych):

- mukowiscydoza: niezalecane do rutynowego stosowania u wszystkich chorych (z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych, przy długotrwałym ich podawaniu). W polskich wytycznych z 2009 r. prednizon jest zalecany w leczeniu alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP) oraz w leczeniu chorych na CF z progresją zmian w płucach, niereagującą na kompleksowe leczenie innymi lekami;
- POChP: nieuzasadniony przez brak wystarczających dowodów (w odniesieniu do krótkookresowego ich podawania) oraz niezalecany w przypadku długookresowej monoterapii (niektóre wytyczne, jako powód takiej rekomendacji również wskazywały brak wystarczających dowodów). Jednakże, zaleca się ich podawanie w przypadku zaostrzeń POChP (rekomendowane jest podawanie doustnego prednizonu lub jego odpowiedników – prednizolonu, w dawce 30-40 mg/dobę przez 5 -14 dni, a zgodnie z polskimi wytycznymi rekomenduje się podawanie prednizonu/prednizolonu w dawce 30 mg/dobę przez 10-14 dni);
- zapalenie oskrzelików: niezalecane u dzieci, z uwagi na niewystarczające dowody na ich skuteczność w tej chorobie, oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków.

Choroby autoimmunizacyjne

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu chorób autoimmunologicznych (Tramacere 2015) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr: AOTM-OT-434-36/2013. Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się w powyższym opracowaniu. Glikokortykosteroidy (w tym prednizon) w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych są standardowym leczeniem wymienianym w podręcznikach medycznych.

Stan po przeszczepie

Odnalezione wytyczne dotyczące zastosowania prednizonu w leczeniu pacjentów po przeszczepie (Karam 2014) nie zmieniają wniosków przedstawionych w opracowaniu nr: AOTM-OT-434-39/2013. Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się w powyższym opracowaniu. Glikokortykosteroidy (w tym prednizon) wymieniane są jako podstawowy składnik schematów immunosupresji stosowanych w stanach po przeszczepieniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach oceny kosztów przedstawiono dostępne dane z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2014 r. do maja 2016 r. łączna kwota refundacji ocenianych produktów leczniczych Encorton w całym zakresie objętych refundacją wskazań wyniosła odpowiednio:

- w 2014 r. - 7,42 mln zł;
- w 2015 r. - 8,78 mln zł;
- w okresie styczeń – maj 2016 r. - 4,52 mln zł.

8. Piśmiennictwo

Opracowania wtórne	
Almeida 2013	Almeida CC, Silveira MR, de Araujo VE, et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> 2013; 6: 1170-1194.
Cheng 2013	Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G, Wan H. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Respir J</i> 2013;7:305–318.
Dejaco 2015	Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015;74:1808–1817.
Hahn 2015	Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 8. Art. No.: CD005128. DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.
Hughes 2015	Hughes RAC, Mehndiratta MM. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 1. Art. No.: CD002062. DOI: 10.1002/14651858.CD002062.pub3.
Iudici 2014	Iudici M, Fasano S, Iacono D, et al. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. <i>Clin Rheumatol</i> , 2013, 33(2): 153-164.
Lan 2014	Lan X, Liu MG, Chen HX, Liu HM, Zeng W, Wei D, Chen P. Efficacy of immunosuppression monotherapy after liver transplantation: A meta-analysis. <i>World J Gastroenterol</i> 2014; 20(34): 12330-12340 Available from: URL: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/12330.htm DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12330
Maiolino 2016	Rafaella Gabriel Maiolino RG, Amanda Lury Yamashita, Lilian Cristina Vessoni Iwaki, Liogi Iwaki Filho, Wilton Mitsunari Takeshita, Mariliani Chicarelli, Treatments and supportive therapies for oral manifestations of chronic graft-versus-host disease, <i>Acta Scientiarum. Health Sciences Maringá</i> , v. 38, n. 1, p. 111-121, Jan.-June, 2016, Doi: 10.4025/actascihealthsci.v38i1.23894
Rashidi 2016	Rashidi A, DiPersio JF, Sandmaier BM, Colditz GA, Weisdorf DJ, Steroids vs. steroids plus additional agent in frontline treatment of acute graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> (2016), doi:10.1016/j.bbmt.2016.02.021.
Ren 2015	Ren Z, Qin L, Wang JQ, Li Y, Li J, Zhang RG. Comparative efficacy of four treatments in patients with Graves' disease: a network meta-analysis. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2015; 123: 317–22. doi: http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1548824 CrossRef, Medline, ISI
Shiber 2014	Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. <i>Thyroid</i> . 2014;24:1515–1523. , Google Scholar CrossRef, Medline, ISI
Walters 2014_2	Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288. DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.
Walters 2014	Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 12. Art. No.: CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.

Woods 2014	Woods, JA, Wheeler, JS, Finch, CK et al. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2014; 9: 421–430
Rekomendacje kliniczne	
Gold 2015	Decramer M., Agusti A.G., Bourbeau J. et al. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention; http://goldcopd.org/
Tramacere 2015	Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G; Immunomodulators and immunosuppressants for relapsingremittingmultiple sclerosis: a networkmeta-analysis (Review); <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
Karam 2014	G. Karam , T. Kälble, A. Alcaraz, F.T. Aki, K. Budde, U. Humke, F. Kleinclauss, G. Nicita, J.O. Olsburgh, C. Süsal; Guidelines on Renal Transplantation; <i>European Association of Urology</i> 2014
AAP 2014	Shawn L. Ralston, Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner. et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis; <i>Pediatrics</i> 2014;134:e1474–e1502
Mogayzel 2013	PJ. Mogayzel, Jr., E.T. Naureckas, K.A. Robinson. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health; <i>Am J Respir Crit Care Med</i> Vol 187, Iss. 7, pp 680–689, Apr 1, 2013

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 11. Strategia wyszukiwania - PubMed

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	<p>Search (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based Medicine[Title/Abstract])) OR (Evidence Based Medicine[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (meta-analysis)) OR (meta analysis)) OR (metaanalysis)))) OR (((((((((((("Health Planning Guidelines"[Mesh])) OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR ("standards"[Subheading])) OR (Guideline*[Title/Abstract])) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standards[Title/Abstract])) OR (consensus[Title/Abstract])) OR (((((systematic* AND review*)) OR (((("Review"[Publication Type])) OR (review*[Title/Abstract])) AND ((systematic[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract])))))) AND (((((((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh]) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract] AND ((Proliferativ*[Title/Abstract] OR Exudativ*[Title/Abstract] OR Constrictiv*[Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract] AND Obliteran*[Title/Abstract])))) OR (((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract] OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract] OR Mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR ((COPD[Title/Abstract] OR COAD[Title/Abstract])) OR (((("Pulmonary Disease[Title/Abstract] OR Airway Disease[Title/Abstract] OR Lung Disease[Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract])) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract])))) AND (((("Prednisone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantatio*[Title/Abstract] OR "Cell Transplantation"[Mesh] OR Cell Transplantation[Title/Abstract] OR "Corneal Transplantation"[Mesh] OR Corneal Transplantation[Title/Abstract] OR "Tissue Transplantation"[Mesh] OR Tissue Transplantation[Title/Abstract] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract] OR "Organ Transplantation"[Mesh] OR Organ Transplantation[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR Kidney Transplantation[Title/Abstract] OR "Heart Transplantation"[Mesh] OR Heart Transplantation[Title/Abstract] OR "Lung Transplantation"[Mesh] OR Lung Transplantation[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR Sjogren's Syndrome[Title/Abstract] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR Albinism[Title/Abstract] OR "Albinism"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR Myasthenia Gravis[Title/Abstract] OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract] OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR ((anemia[Title/Abstract] AND ((pernicious[Title/Abstract] OR addison[Title/Abstract] OR addison's[Title/Abstract])))) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((autoimmun*[Title/Abstract] AND ((gastritis[Title/Abstract] OR gastritides[Title/Abstract])))) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract] AND autoimmune[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR (((Graves[Title/Abstract] OR Basedow*[Title/Abstract] AND Diseases*[Title/Abstract])) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((Thyroiditi*[Title/Abstract] AND ((Autoimmun*[Title/Abstract] OR Lymphocyt*[Title/Abstract] OR Lymphomatou*[Title/Abstract])))) OR (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract])) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((("Prednisone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2013/10/29 to 2017/12/31</p>	76
2.	<p>Search (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based Medicine[Title/Abstract])) OR (Evidence Based Medicine[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (meta-analysis)) OR (meta analysis)) OR (metaanalysis)))) OR (((((((((((("Health Planning Guidelines"[Mesh])) OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR ("standards"[Subheading])) OR (Guideline*[Title/Abstract])) OR (Guidance*[Title/Abstract])) OR (recommendation*[Title/Abstract])) OR (standards[Title/Abstract])) OR</p>	486

Numer	Zapytanie	Liczba
	<p>(consensus[Title/Abstract])) OR (((((systematic* AND review*)) OR (((("Review"[Publication Type])) OR (review*[Title/Abstract])) AND (((systematic[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh]) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND (Proliferativ*[Title/Abstract]) OR Exudativ*[Title/Abstract]) OR Constrictiv*[Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND Obliteran*[Title/Abstract])) OR ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract]) OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract]) OR Mucoviscidos*[Title/Abstract]) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR ((COPD[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract])) OR (((("Pulmonary Disease[Title/Abstract]) OR Airway Disease[Title/Abstract]) OR Lung Disease[Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract]) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR (((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantatio*[Title/Abstract]) OR "Cell Transplantation"[Mesh]) OR Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR "Corneal Transplantation"[Mesh]) OR Corneal Transplantation[Title/Abstract]) OR "Tissue Transplantation"[Mesh]) OR Tissue Transplantation[Title/Abstract]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract]) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR Organ Transplantation[Title/Abstract]) OR "Kidney Transplantation"[Mesh]) OR Kidney Transplantation[Title/Abstract]) OR "Heart Transplantation"[Mesh]) OR Heart Transplantation[Title/Abstract]) OR "Lung Transplantation"[Mesh]) OR Lung Transplantation[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR (((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR Sjogren's Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR Albinism[Title/Abstract]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR Myasthenia Gravis[Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR ((anemia[Title/Abstract]) AND (((pernicious[Title/Abstract]) OR addison[Title/Abstract]) OR addison's[Title/Abstract])))) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((autoimmun*[Title/Abstract]) AND ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract]) AND autoimmune[Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (((Graves[Title/Abstract]) OR Basedow*[Title/Abstract]) AND Diseases*[Title/Abstract]) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((Thyroiditi*[Title/Abstract]) AND ((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract]) OR Lymphomatou*[Title/Abstract])) OR (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease[Title/Abstract]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh]) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR (((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))))</p>	
3.	<p>Search (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based Medicine[Title/Abstract])) OR (Evidence Based Medicine[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (meta-analysis) OR (meta analysis)) OR (metaanalysis)))) OR (((((((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR ("standards"[Subheading]) OR (Guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standards[Title/Abstract]) OR (consensus[Title/Abstract])) OR (((((systematic* AND review*)) OR (((("Review"[Publication Type])) OR (review*[Title/Abstract])) AND (((systematic[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract]))))))</p>	1402858
4.	<p>Search (((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh]) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND ((Proliferativ*[Title/Abstract]) OR Exudativ*[Title/Abstract]) OR Constrictiv*[Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND Obliteran*[Title/Abstract])) OR ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract]) OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract]) OR Mucoviscidos*[Title/Abstract]) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR ((COPD[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract])) OR (((("Pulmonary Disease[Title/Abstract]) OR Airway Disease[Title/Abstract]) OR Lung Disease[Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract]) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR (((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))))</p>	16140

Numer	Zapytanie	Liczba
	<p>OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantatio*[Title/Abstract]) OR "Cell Transplantation"[Mesh]) OR Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR "Corneal Transplantation"[Mesh]) OR Corneal Transplantation[Title/Abstract]) OR "Tissue Transplantation"[Mesh]) OR Tissue Transplantation[Title/Abstract]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract]) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR Organ Transplantation[Title/Abstract]) OR "Kidney Transplantation"[Mesh]) OR Kidney Transplantation[Title/Abstract]) OR "Heart Transplantation"[Mesh]) OR Heart Transplantation[Title/Abstract]) OR "Lung Transplantation"[Mesh]) OR Lung Transplantation[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR Sjogren's Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR Albinism[Title/Abstract]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR Myasthenia Gravis[Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR ((anemia[Title/Abstract]) AND ((pernicious[Title/Abstract]) OR addison's[Title/Abstract])))) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((autoimmun*[Title/Abstract]) AND ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])))) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract]) AND autoimmune[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (((Graves[Title/Abstract]) OR Basedow*[Title/Abstract]) AND Diseases*[Title/Abstract])) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((Thyroiditi*[Title/Abstract]) AND ((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract]) OR Lymphomatou*[Title/Abstract])) OR (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease[Title/Abstract])) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))))</p>	
5.	<p>Search (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR Sjogren's Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR Albinism[Title/Abstract]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR Myasthenia Gravis[Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR ((anemia[Title/Abstract]) AND ((pernicious[Title/Abstract]) OR addison[Title/Abstract]) OR addison's[Title/Abstract])))) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((autoimmun*[Title/Abstract]) AND ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])))) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract]) AND autoimmune[Title/Abstract])) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (((Graves[Title/Abstract]) OR Basedow*[Title/Abstract]) AND Diseases*[Title/Abstract])) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((Thyroiditi*[Title/Abstract]) AND ((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract]) OR Lymphomatou*[Title/Abstract])) OR (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease[Title/Abstract])) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))))</p>	9378
6.	<p>Search (((((((((((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantatio*[Title/Abstract]) OR "Cell Transplantation"[Mesh]) OR Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR "Corneal Transplantation"[Mesh]) OR Corneal Transplantation[Title/Abstract]) OR "Tissue Transplantation"[Mesh]) OR Tissue Transplantation[Title/Abstract]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract]) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR Organ Transplantation[Title/Abstract]) OR "Kidney Transplantation"[Mesh]) OR Kidney Transplantation[Title/Abstract]) OR "Heart Transplantation"[Mesh]) OR Heart Transplantation[Title/Abstract]) OR "Lung Transplantation"[Mesh]) OR Lung Transplantation[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisone[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))))</p>	6769
7.	<p>Search (((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh]) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND ((Proliferativ*[Title/Abstract]) OR Exudativ*[Title/Abstract]) OR Constrictiv*[Title/Abstract])))) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND Obliteran*[Title/Abstract])))) OR (((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract]) OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract])))) OR</p>	524

Numer	Zapytanie	Liczba
	Mucoviscidos*[Title/Abstract]) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR ((COPD[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract])) OR (((((Pulmonary Disease[Title/Abstract]) OR Airway Disease[Title/Abstract]) OR Lung Disease[Title/Abstract])) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract]) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract]))) AND (((("Prednisono"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract]) OR Prednisono[Title/Abstract]) OR Prednisona[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR nsc10023[Title/Abstract]) OR nsc 10023[Title/Abstract]) OR nsc-10023[Title/Abstract]))	

Tabela 12. Strategia wyszukiwania – EmBase

Numer	Zapytanie	Wyniki
1	exp prednisono/	119231
2	"Prednisono".ti,ab,kw.	31009
3	Prednisonum.ti,ab,kw.	3
4	Prednisono.ti,ab,kw.	30776
5	Prednisona.ti,ab,kw.	18
6	Dehydrocortisone.ti,ab,kw.	9
7	nsc10023.ti,ab,kw.	0
8	nsc 10023.ti,ab,kw.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	122904
10	exp bronchiolitis obliterans/	4282
11	constrictive.ti,ab,kw.	3782
12	obliterating.ti,ab,kw.	1193
13	obliterative.ti,ab,kw.	3021
14	11 or 12 or 13	7928
15	bronchiolitis.ti,ab,kw.	12667
16	14 and 15	1401
17	"Proliferativ".ti,ab,kw.	107469
18	"Exudativ".ti,ab,kw.	7186
19	"Constrictiv".ti,ab,kw.	3806
20	"Obliteran".ti,ab,kw.	6892
21	17 or 18 or 19 or 20	124815
22	"Bronchioliti".ti,ab,kw.	12684
23	21 and 22	4963
24	exp cystic fibrosis/	49558
25	Cystic Fibrosis.ti,ab,kw.	46022
26	Fibrosis, Cystic.ti,ab,kw.	90
27	"Mucoviscidos".ti,ab,kw.	524
28	24 or 25 or 26 or 27	58093
29	10 or 16 or 23	7006
30	exp chronic obstructive lung disease/	82962

31	COPD.ti,ab,kw.	59417
32	COAD.ti,ab,kw.	252
33	Pulmonary Disease.ti,ab,kw.	60092
34	Airway Disease.ti,ab,kw.	5999
35	Lung Disease.ti,ab,kw.	43857
36	33 or 34 or 35	103378
37	Chronic Obstructive.ti,ab,kw.	53830
38	36 and 37	50994
39	Chronic.ti,ab,kw.	1092235
40	"Airflow Obstruction*".ti,ab,kw.	4997
41	39 and 40	2692
42	30 or 31 or 32 or 38 or 41	105104
43	28 or 29 or 42	165643
44	9 and 43	2648
45	exp transplantation/	761114
46	"Transplantatio*".ti,ab,kw.	382369
47	exp cell transplantation/	129077
48	Cell Transplantation.ti,ab,kw.	68965
49	exp cornea transplantation/	6916
50	cornea transplantation.ti,ab,kw.	163
51	exp tissue transplantation/	370447
52	Tissue Transplantation.ti,ab,kw.	1860
53	exp bone marrow transplantation/	51305
54	Bone Marrow Transplantation.ti,ab,kw.	28206
55	exp organ transplantation/	285076
56	Organ Transplantation.ti,ab,kw.	18637
57	exp kidney transplantation/	105724
58	Kidney Transplantation.ti,ab,kw.	30324
59	exp heart transplantation/	48886
60	Heart Transplantation.ti,ab,kw.	19904
61	exp lung transplantation/	27602
62	Lung Transplantation.ti,ab,kw.	17829
63	45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62	807511
64	9 and 63	28671
65	exp sclerosing cholangitis/	2752
66	exp autoimmune hepatitis/	8428
67	exp Sjogren syndrome/	15773
68	Sjogren's Syndrome.ti,ab,kw.	11647

69	exp albinism/	4402
70	Albinism.ti,ab,kw.	2120
71	exp systemic sclerosis/	19203
72	exp glomerulonephritis/	30329
73	exp myasthenia gravis/	13623
74	Myasthenia Gravis.ti,ab,kw.	10989
75	exp Guillain Barre syndrome/	10412
76	Guillain-Barre Syndrome.ti,ab,kw.	7835
77	pernicious.ti,ab,kw.	2633
78	addison.ti,ab,kw.	546
79	addison's.ti,ab,kw.	2119
80	77 or 78 or 79	5103
81	anemia.ti,ab,kw.	106765
82	80 and 81	1463
83	exp pernicious anemia/	2462
84	gastritis.ti,ab,kw.	21957
85	gastritides.ti,ab,kw.	19
86	84 or 85	21959
87	"autoimmun*".ti,ab,kw.	176044
88	86 and 87	1243
89	diabetes mellitus.ti,ab,kw.	201414
90	87 and 89	6462
91	exp insulin dependent diabetes mellitus/	82521
92	exp Graves disease/	14725
93	Graves.ti,ab,kw.	14071
94	"Basedow*".ti,ab,kw.	853
95	93 or 94	14529
96	"Diseas*".ti,ab,kw.	3525151
97	95 and 96	12539
98	"Autoimmun*".ti,ab,kw.	176044
99	"Lymphocyt*".ti,ab,kw.	48512
100	"Lymphomatou*".ti,ab,kw.	2224
101	98 or 99 or 100	222638
102	"Thyroiditi*".ti,ab,kw.	12559
103	101 and 102	7396
104	Disease, Autoimmune.ti,ab,kw.	596
105	Diseases, Autoimmune.ti,ab,kw.	397
106	Autoimmune Disease.ti,ab,kw.	31840
107	exp autoimmune disease/	389956

108	exp autoimmune thyroiditis/	12139
109	65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 82 or 83 or 88 or 90 or 91 or 92 or 97 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108	526896
110	9 and 109	28461
111	44 or 64 or 110	55575
112	exp "systematic review"/	111926
113	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	145290
114	112 or 113	185577
115	exp meta analysis/	113462
116	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	111291
117	115 or 116	151838
118	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	540767
119	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	4147893
120	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	7176818
121	119 and 120	2235462
122	118 or 121	2441009
123	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	848902
124	(consensus and development).ti,ab,kw.	19961
125	(outcomes and research).ti,ab,kw.	114915
126	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	31612
127	123 or 124 or 125 or 126	968152
128	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	373161
129	"consensus*".ti,ab,kw.	152156
130	"standard*".ti,ab,kw.	1221333
131	"recommendation*".ti,ab,kw.	230193
132	"Guidance*".ti,ab,kw.	104785
133	"guideline*".ti,ab,kw.	351990
134	129 or 130 or 131 or 132 or 133	1855591
135	127 or 128 or 134	2779587
136	114 or 117 or 122 or 135	4518687
137	114 or 117 or 135	2828957
138	111 and 137	10321
139	114 or 117	269243
140	111 and 139	1120
141	limit 140 to yr="2013 -Current"	277

Tabela 13. Strategia wyszukiwania - Cochrane Library

Numer	Zapytanie	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	2975

2	Prednison*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6289
3	#1 or #2	6289

9.2. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Raport nr: AOTM-OT-434-23/2013 z dnia 28 listopada 2013 r. – „Prednizon we wskazaniu: obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Budezonidwe wskazaniach: ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci oraz nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci.”
2. Raport nr: AOTM-OT-434-36/2013 z dnia 14 listopada 2013 r. – „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych”
3. Raport nr: AOTM-OT-434-39/2013 z dnia 28 listopada 2013 r. – „Azatiopryna we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Ewerolimus, Kwas mykofenolowy we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Prednizolon we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Prednizon we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Syrolimus, Takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia.”