



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednisolonum

we wskazaniach:

- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia
- autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia
- eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia

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

Nr: OT.4221.24.2022

Data ukończenia: 06.04.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIH	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (autoimmune hepatitis)
AIP	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki (autoimmune pancreatitis)
AZT	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki
AZW	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby
BD	dwa razy dziennie (łac. bis die sumendum)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INSPPIRE	International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE
KK	Konsultant Krajowy
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SGF	Swedish Society of Gastroenterology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UEG	United European Gastroenterology
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby.....	7
3.1.2. Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki.....	8
3.1.3. Eozynofilowe zapalenie jelit.....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne	20
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
7.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	23
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	24
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	25
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
9. Kluczowe informacje i wnioski	28
10. Źródła.....	31
11. Załączniki.....	32
11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	32
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	33
11.3. Schemat selekcji badań	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2022-03-29
PLR.4506.21.2022.1.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- prednizolon

we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.

- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia;
- autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia;
- eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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:

prednizolon

Podmioty odpowiedzialne dla leków obecnie refundowanych zawierających substancję czynną prednizolon:

Encortolon

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

Predasol

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

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

- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia;
- autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia;
- eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 15 marca 2022 r., znak PLR.4506.21.2022.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 15.03.2022 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji, w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia dnia 29 marca 2022 r., przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.) dla substancji czynnej:

- prednisolonum

we wskazaniach:

- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia;
- autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia;
- eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia.

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jeden z leków zawierających substancję czynną prednizolon (lek Predasol) jest zarejestrowany w jednym z ocenianych wskazań, tj. w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby (patrz. rozdz. 4.1).

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby

Definicja

ICD-10: K75.4 Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AZW) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, związanym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby nie jest znana. Uważa się, że u osoby predysponowanej genetycznie bodźcem wyzwalającym reakcję autoimmunologiczną może być czynnik środowiskowy, np. wirus, bakteria, lek lub inny związek chemiczny. W populacji europejskiej najsilniejszą zależność wykazano między AZW a *HLA-DRB1*03* i *HLA-DRB1*04*. Reakcja przeciwko własnym antygenom hepatocytów, inicjowana przez limfocyty CD4, uruchamia przewlekły proces martwiczo-zapalny, prowadzący do włóknienia i ostatecznie marskości wątroby. Rola autoprzeciwciał w patogenezie AZW jest niejasna. Występują one nie we wszystkich przypadkach choroby, nie są swoiste narządowo, a ponadto nie wykazano związku między ich mianem w surowicy a aktywnością procesu martwiczo-zapalnego. Wydaje się, że raczej są markerem choroby, a nie uczestniczą w jej patogenezie.

Rozpoznanie choroby

Nie ma żadnego objawu klinicznego ani wyniku badania laboratoryjnego (z wyjątkiem autoprzeciwciał SLA/LP) patognomonicznego dla AZW. Należy wykluczyć inne przyczyny zapalenia wątroby (wirusowe, dziedziczne, metaboliczne, cholestazy i polekowe). Niezbędne jest badanie histologiczne biopsji wątroby. Klasyczne kryteria diagnostyczne IAIHG (ang. *International Autoimmune Hepatitis Group*) wraz z pełnym systemem punktowym są trudne do wykorzystania w praktyce i polecane do badań naukowych. W 2008 r. IAIHG zaproponowała uproszczone kryteria rozpoznawania AZW, uwzględniające 4 najistotniejsze elementy: stężenie IgG, obecność autoprzeciwciał, obraz histopatologiczny i ujemne wyniki badań w kierunku WZW. Trudności diagnostyczne wynikają z faktu, że u 25% osób z „klasycznym AZW” stwierdza się w biopsji wątroby zmiany patologiczne w drogach żółciowych. U chorych na AZW, u których występują objawy innej przewlekłej choroby wątroby, najczęściej cholestazy, rozpoznaje się zespół nakładania. U dzieci AZW szczególnie często się nakłada z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC), co się niekiedy określa jako autoimmunologiczne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *autoimmune sclerosing cholangitis* – ASC). U chorych z rozpoznaniem AZW należy wykonać badania przesiewowe w kierunku celiakii, a w kierunku innych chorób (reumatoidalnego zapalenia stawów, nieswoistych chorób zapalnych jelit, cukrzycy) zależnie od obrazu klinicznego.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Przebieg AZW może być całkowicie bezobjawowy (u 25-34% chorych) albo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw podmiotowy nie jest charakterystyczny dla AZW. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest zmęczenie (u 85% chorych), stąd też konieczność uwzględniania AZW w diagnostyce różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia. Rzadko (3-6%) AZW ma przebieg piorunujący, z objawami ostrej niewydolności wątroby. W przypadkach objawowych AZW cechuje się żółtaczką o zmiennym nasileniu (czasami znaczną). Niekiedy stwierdza się objawy endokrynopatii, a część chorych w chwili rozpoznania ma objawy marskości.

Przebieg naturalny jest różny, zależny od wieku zachorowania. U dzieci i osób młodych AZW przebiega bardziej agresywnie i jest mniej podatne na leczenie; u osób starszych przebiega łagodniej, a steroidooporność jest rzadkością. Typowo aktywność przewlekłego procesu chorobowego faluje (z okresami zaostrzeń i zacięsa), rzadziej jest stała i powoli prowadzi do marskości wątroby. W tym drugim przypadku aktywność ALT i AST w surowicy może być prawidłowa albo nieznacznie zwiększona przez cały czas trwania choroby. Około 30% chorych w chwili rozpoznania ma objawy kliniczne lub laboratoryjne marskości wątroby, co świadczy o często skrytym i bezobjawowym przebiegu AZW. U >80% chorych nieleczonych AZW w ciągu 5 lat prowadzi do niewyrównanej marskości wątroby. W przypadkach o przebiegu piorunującym śmiertelność przed erą przeszczepienia wątroby była bardzo duża; obecnie takich chorych powinno się niezwłocznie kierować do

ośrodków transplantacyjnych. AZW mogą towarzyszyć inne choroby autoimmunologiczne, takie jak autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (~12% przypadków), choroba Gravesa i Basedowa (~6%), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (~6%), celiakia (~3%).

Rokowanie w AZW zależy przede wszystkim od odpowiedzi na GKS. Gorsze rokowanie jest też związane z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi (≥ 4 rzuty choroby w ciągu 10 lat) i niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy. W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem marskości wątroby – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie, zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej. U 30% chorych marskość wątroby rozwija się pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych wynosi 91%, a 20-letnich – 70%. AZW jest powodem 2-3% przeszczepień wątroby w Europie, a odsetek 5-letnich przeżyć po transplantacji wynosi 72%. W przypadku marskości wątroby lub niewystąpienia remisji po 2 latach leczenia rokowanie jest niepewne. W ciągu 5 lat u większości takich chorych dojdzie do niewydolności wątroby. Rokowanie znacznie się poprawiło dzięki przeszczepianiu wątroby.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,67-2/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w grupach wiekowych 10-30 i 40-60 lat. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu AZW stosuje się GKS, same lub z azatiopryną (AZA). Dobrą odpowiedź na GKS uzyskuje się u >80% chorych. Około 10% przypadków AZW jest steroidoodpornych. Brak odpowiedzi na leczenie wymaga w pierwszej kolejności weryfikacji rozpoznania. Leczenie nie jest wskazane u chorych z marskością bez cech zapalenia (tj. bez komórek zapalnych w bioptacie wątroby i z prawidłową lub nieznacznie zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy). Z uwagi na postępujący charakter choroby decyzję o rozpoczęciu leczenia można podjąć u chorego z pewnym rozpoznaniem AZW, nawet jeśli nie ma bezwzględnych wskazań do leczenia.

Leczenie obejmuje 2 fazy: indukcję i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej. Stosuje się prednizolon lub prednizon. Po spadku aktywności aminotransferaz o $\geq 50\%$ dołącza się azatioprynę. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji azatiopryny można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu. W leczeniu steroidoodpornego AZW stosuje się mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus lub sirolimus. W zaawansowanej postaci AZW z niewydolnością wątroby transplantacja narządu jest leczeniem z wyboru.

Źródło: Gajewski 2021

3.1.2. Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki

Definicja

ICD-10: K86.1 Inne postacie przewlekłego zapalenia trzustki

Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki (AZT) jest odrębną postacią zapalenia trzustki cechująca się klinicznie częstym występowaniem żółtaczki zaporowej, z towarzyszącym „guzem” trzustki lub bez niego, bólem oraz dobrą odpowiedzią na kortykoterapię.

Etiologia i patogenez

Patogeneza AZT nie jest w pełni wyjaśniona. Wyróżnia się 2 typy AZT, odrębnie pod względem klinicznym i patologicznym.

AZT typu I jest jedną z manifestacji układowego procesu autoimmunologicznego – tzw. choroby związanej z IgG4 (ang. *IgG4-related disease*). Cechuje się zazwyczaj zwiększonym stężeniem IgG4 w surowicy, a także zajęciem (równoczesnym albo nawet po kilku latach) przez włókniejący proces zapalny również innych narządów – dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego, wątroby, gruczołów ślinowych i łzowych, przestrzeni zaotrzewnowej, krezki jelita, aorty, śródpiersia, nerek, pęcherza moczowego, tarczycy, sutka, płuc, ośrodkowego układu nerwowego, gruczołu krokowego, węzłów chłonnych.

AZT typu II jest chorobą ograniczoną do trzustki i nie towarzyszy mu zwiększone stężenie IgG4.

Rozpoznanie choroby

Badania pomocnicze:

1. Badania laboratoryjne

Nie ma nieprawidłowości swoistych dla AZT. Obserwuje się hiperbilirubinemię, zwiększenie aktywności enzymów cholestatycznych, okresowo lipazy i amylazy, zwiększone stężenie IgG4, zwiększone stężenie CA 19-9 (zwłaszcza w przypadku zajęcia dróg żółciowych). Dość często stwierdza się w AZT typu I autoprzeciwiactwa przeciwko: antyhydrazie węglanowej (ACA), laktoferynie II (ALF), mięśniom gładkim (SMA), przeciwmitchondrialne (AMA), przeciwjądrowe (ANA) i czynnik reumatoidalny (RF), ale ich znaczenie nie zostało ustalone. Jako pojedynczy parametr największą przydatność diagnostyczną ma zwiększone stężenie IgG4 – 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy może przemawiać za AZT typu I.

2. Badania obrazowe

Zmiany w trzustce mogą być rozlane lub ogniskowe. Postać rozlana charakteryzuje się w USG, TK lub MR powiększeniem i utratą prawidłowej architektury narządu. U 10-40% chorych w TK i MR na obrzeżach trzustki stwierdza się tkankę o mniejszym osłabieniu, co uważa się za bardzo swoiste dla AZT. W dynamicznej TK i MR występuje opóźnione wzmocnienie miększu trzustki. Nie obserwuje się torbieli rzekomych, rzadko występują zwapnienia. Ogniskową postać AZT tworzącą guzy trudniej odróżnić od raka trzustki; w różnicowaniu pomocne są opóźnione wzmocnienie miększu, charakterystyczne obrzeże i liczne guzy. W ultrasonografii endoskopowej (EUS) stwierdza się powiększenie trzustki, zmniejszoną (ogniskowo lub rozlane) echogeniczność oraz hiperechogeniczne punkty, które mogą odpowiadać uciśniętym przewodom. EUS umożliwia wykonanie biopsji.

3. Cholangiografia MR (MRCP, ang. *magnetic resonance cholangiopancreatography*) i endoskopowa cholangiopancreatografia wsteczna (ECPW)

Typowe dla AZT są długie (>1/3 długości) i/lub liczne zwężenia przewodu Wirsunga oraz brak lub co najwyżej niewielkie (<5 mm) poszerzenie przewodu proksymalnie do zwężenia; te cechy są mniej charakterystyczne dla raka trzustki. Rola ECPW w diagnostyce jest ograniczona ze względu na inwazyjność metody.

4. Badanie histologiczne

Wykonuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), rzadziej igłą tnącą. Niestety rozmazy BAC często zawierają niewiele komórek; charakterystyczne są fragmenty złożone z komórek podścieliska z mieszanym naciekiem limfoplazmocytowym i eozynofilowym, ewentualnie wykazujące obecność komórek plazmatycznych IgG4-dodatnich w badaniu immunohistochemicznym. Reakcja zapalna jest zlokalizowana głównie wokół przewodów trzustkowych średniego kalibru i trzustkowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Oba typy AZT mogą przebiegać z objawami nasuwającymi podejrzenie raka trzustki, dlatego konieczne jest jego wykluczenie. Najczęstszym objawem AZT jest żółtaczką zaporowa (30-50% chorych) spowodowana zwężeniem przewodu żółciowego wspólnego przez obrzęk zapalny głowy trzustki lub „włóknijące zapalenie” dróg żółciowych. Żółtaczką ma zmienne nasilenie; jest częstsza w AZT typu I. Ból brzucha jest zazwyczaj łagodny. W typie II ból występuje częściej, częstsze jest też ostre zapalenie trzustki. U ponad połowy chorych na AZT typu I występują objawy zmian w innych narządach. Możliwy jest także przebieg bezobjawowy, a nieprawidłowości stwierdza się tylko w badaniach obrazowych lub laboratoryjnych. W AZT typu I nawrót choroby występuje częściej niż w AZT typu II.

W przebiegu naturalnym choroby z upływem czasu w trzustce pojawiają się zmiany takie jak w zaawansowanym przewlekłym zapaleniu trzustki: zanik miększu, zwapnienia, poszerzenie przewodów trzustkowych, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki i cukrzyca.

W krótkim okresie rokowanie jest dobre – większość chorych dobrze odpowiada na leczenie. Rokowanie odległe jest mniej pewne ze względu na możliwość nawrotów choroby, progresji do przewlekłego zapalenia trzustki z powstaniem złożeń w przewodach trzustkowych oraz rozwoju zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

AZT występuje na całym świecie. Na podstawie badań japońskich ocenia się, że stanowi 5-6% wszystkich przypadków przewlekłego zapalenia trzustki. Częstszy jest typ I; chorują zazwyczaj mężczyźni (2:1) w 7. dekadzie życia. Typ II występuje u osób młodszych (śr. o 16 lat wcześniej), bez przewagi jednej płci; częściej współistnieje z nieswoistym zapaleniem jelit, szczególnie z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Aktualne postępowanie medyczne

Podstawę leczenia AZT obu typów stanowi kortykoterapia, dająca szybką poprawę u >90% chorych. Stosuje się prednizolon – początkowo 30-40 mg/d lub 0,6 mg/kg m.c./d zazwyczaj przez 2-4 tyg., co 1-2 tyg. zmniejsza się dawkę o 0,5 mg/d, do odstawienia leku w ciągu 3 miesięcy. Takie postępowanie, bez dłuższego leczenia podtrzymującego, jest przyjęte w ośrodkach europejskich i USA. Brak szybkiej odpowiedzi (zazwyczaj po 2 tyg.) nasuwa podejrzenie innej niż AZT przyczyny objawów. Nawroty występują u 31% chorych na AZT typu I i 9% chorych na AZT typu II. Dobry efekt daje leczenie glikokortykosteroidami albo lekami immunomodulującymi. W przypadkach nawrotu żółtaczki często zachodzi konieczność protezowania dróg żółciowych. W razie oporności na kortykoterapię stosuje się rytuksymab.

Źródło: Gajewski 2021

3.1.3. Eozynofilowe zapalenie jelit

Definicja

ICD-10: K52.8 – Inne określone niezakaźne choroby żołądka, jelita cienkiego i okrężnicy: eozynofilowe zapalenie żołądka lub nieżyt żołądkowo-jelitowy

Eozynofilowe zapalenie jelit zostało opisane przy chorobie nadwrażliwości pokarmowej oznaczającej występowanie obiektywnie potwierdzonych, powtarzalnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Nadwrażliwość pokarmowa obejmuje: alergię pokarmową, w której patogenezie biorą udział mechanizmy immunologiczne (alergie pokarmowe dzieli się na IgE-zależne i IgE-niezależne); niealergiczną nadwrażliwość pokarmową, oznaczającą reakcje powstające bez udziału mechanizmów immunologicznych. Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stanowi prawdopodobnie część reakcji alergicznej obejmującej cały przewód pokarmowy.

Epidemiologia

Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 2,4-4% dorosłych i u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r.ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,001-0,23% populacji. U ponad 70% chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stwierdza się mechanizm alergiczny, a u 50% obwodową eozynofilię.

Obraz kliniczny

Eozynofilowe zapalenie przełyku objawia się jako choroba refluksowa oporna na standardowe leczenie przeciwrefluksowe. Zapalenie żołądka i jelit manifestuje się natomiast uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem (może występować niedokrwistość z niedoboru żelaza) i enteropatią z utratą białka, a gdy zajęta jest także błona surowicza – wodobrzuszem.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest charakterystyczny obraz histologiczny błony śluzowej: liczne eozynofile w obrębie błony śluzowej, podśluzowej, a czasami w blaszce mięśniowej i błonie surowiczej, rozrost warstwy podstawnej, wydłużenie brodawek i niewystępowanie zapalenia naczyń.

Badania laboratoryjne:

- oznaczenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej,
- test przesiewowy Phadiatop,
- oznaczenie całkowitego stężenia IgE i alergenowoswoistych IgE w surowicy,
- alergenowe testy skórne,
- technika mikrooznaczeń alergenowych.

Za złoty standard diagnostyczny uznaje się obecnie doustną pokarmową próbę prowokacyjną przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo. Inną metodą jest endoskopowy test prowokacji alergenem błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Leczenie

1) Eliminacja szkodliwego pokarmu z diety;

- 2) Leki przeciwhistaminowe (mogą przynieść częściową poprawę w zespole alergii jamy ustnej i IgE-zależnych objawach skórnych, ale nie hamują reakcji układowych);
- 3) Glikokortykosteroidy (na ogół skuteczne w leczeniu przewlekłych IgE-zależnych i niezależnych chorób przewodu pokarmowego; można stosować tylko przez krótki czas).

Źródło: Raport AOTM-OT-434-7/2013

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: K52.8 Inne określone niezakaźne zapalenia żołądka, jelita cienkiego i okrężnicy, K75.4 Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; K86.1 Inne postacie przewlekłego zapalenia trzustki¹, w latach 2017-2021.

Tabela 1. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2017	2018	2019	2020	2021
K52.8	32 215	35 568	35 611	25 931	14 556
K75.4	-	30	46	57	235
K86.1	21 679	24 292	26 881	25 669	14 872

Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Do dnia zakończenia raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

¹ Kody ICD-10 wybrano na podst. www.orpha.net

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Encortolon, tabl., 5 mg, 20 szt., 05904374007946	Predasol, tabl., 20 mg, 20 szt., 05909991356712
Kod ATC	H02AB06	
Substancja czynna	Prednisolonum	
Wskazanie zarejestrowane	<p><u>Zaburzenia endokrynologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne analogi mogą być stosowane z mineralokortykoidami) - Zespół nadnerczowo-płciowy (wrodzony, hiperplazja nadnerczy); leczenie stosuje się w celu zahamowania wrylizacji spowodowanej nadmiernym wytwarzaniem androgenów w nadnerczach wskutek niedoboru enzymu w syntezie glikokortykoidów i mineralokortykoidów, niewystarczającej produkcji tych hormonów i pobudzania kory nadnerczy przez hormony przysadki. Zaleca się podawanie sodu; u niektórych pacjentów może być konieczne także podawanie mineralokortykoidów. - Ostra niewydolność kory nadnerczy - Nieropne zapalenie tarczycy - Hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową <p><u>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Choroba posurowicza - Reakcje nadwrażliwości na leki - Całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa <p><u>Kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ostre gośćcowe zapalenie mięśnia sercowego - Toczeń rumieniowaty układowy <p><u>Choroby dermatologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Złuszczające zapalenie skóry - Opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry - Ciężkie łojotokowe zapalenie skóry 	<p>Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Predasol stosowany jest u dorosłych, dzieci w każdej grupie wiekowej oraz młodzieży.</p> <p><u>Leczenie substytucyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowopłciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon), - stany stresowe po długotrwałym leczeniu kortykosteroidami, <p><u>Reumatologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna faza układowego zapalenia naczyń: <ul style="list-style-type: none"> - guzkowe zapalenie tętnic, - olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic, polimialgia reumatyczna, - zapalenie tętnicy skroniowej, - ziarniniakowatość Wegenera, - zespół Churga i Strauss, - aktywne fazy układowych chorób reumatycznych: <ul style="list-style-type: none"> - toczeń rumieniowaty układowy, - zapalenie wielomięśniowe, przewlekłe zanikowe zapalenie wielochrzęstkowe, - mieszana choroba tkanki łącznej, - aktywne reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim zniszczeniem stawów i (lub) z objawami pozastawowymi, - inne postacie reumatoidalnego zapalenia stawów, które ze względu na nasilenie objawów wymagają podawania glikokortykosteroidów, a niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie mogą być stosowane:

	<ul style="list-style-type: none"> - Ciężkie zapalne choroby skóry - Ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona) - Kontaktowe zapalenie skóry - Atopowe zapalenie skóry - Ziarniniak grzybiasty - Pęcherzyca - Ciężka łuszczycza <p><u>Choroby przewodu pokarmowego - w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wrzodziejące zapalenie okrężnicy - Choroba Crohna-Leśniowskiego <p><u>Choroby hematologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna) - Niedokrwistość aplastyczna wrodzona - Niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek - Małopłytkowość wtórna u dorosłych - Idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych <p><u>Choroby nowotworowe – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Białaczki i chłoniaki u dorosłych - Białaczka ostra lub przewlekła <p><u>Zespół nerczycowy</u></p> <p>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> <p><u>Choroby neurologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia <p><u>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zapalenie tęczówki - Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego - Zapalenie naczyń i siatkówki - Rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka - Zapalenie nerwu wzrokowego - Współczulne zapalenie naczyń - Zapalenie przedniego odcinka oka - Alergiczne zapalenie spojówek - Zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym) 	<ul style="list-style-type: none"> - zapalenie stawów kręgosłupa, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych, łuszczycowe zapalenie stawów, enteropatyczne zapalenie stawów ze znaczną aktywnością procesu zapalnego, - reaktywne postacie zapalenia stawów, - zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy, - zapalenie serca w przebiegu gorączki reumatycznej, ponad 2-3 miesiące w ciężkich przypadkach, - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ciężkiej postaci układowej (choroba Still'a) lub z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym, <p><u>Pulmonologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - astma oskrzelowa, jednocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela, - zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), - śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP), przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc), - profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania u wcześniaków, <p><u>Choroby górnych dróg oddechowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie postacie pyłkowicy i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi donosowo, - nagłe zwężenie krtani i dróg oddechowych: obrzęk naczynioruchowy, podgłośniałe zapalenie krtani (pseudokrup), <p><u>Dermatologia:</u></p> <p>Choroby skóry i błon śluzowych, które ze względu na stopień nasilenia i (lub) zajmowaną powierzchnię albo zajęcie narządów wewnętrznych nie mogą być odpowiednio leczone glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo (lub nie odpowiadają na takie leczenie). Należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroby alergiczne, pseudoalergiczne i choroby alergiczne związane z zakażeniami: np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, wysypka polekowa, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, - wyprysk: np. wyprysk atopowy, wyprysk kontaktowy, wyprysk bakteryjny (pieniążkowaty), - choroby ziarniniakowe: np. sarkoidoza, ziarniniakowe zapalenie warg (skąpopobojawowa postać zespołu Melkerssona-Rosenthala), - dermatozy pęcherzowe: np. pęcherzyca zwykła, pemfigoid pęcherzowy, łagodny pemfigoid błon śluzowych, linijna IgA dermatoza, - zapalenia naczyń: np. alergiczne zapalenie naczyń, guzkowe zapalenie tętnic,
--	--	--

	<p>- Alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki</p> <p><u>Choroby układu oddechowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beryloza - Zespół Löfflera nie poddający się leczeniu innymi środkami - Zachyłstowe zapalenie płuc - Objawowa sarkoidoza - Astma oskrzelowa - Piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym) <p><u>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa - Łuszczycowe zapalenie stawów - Reumatoidalne zapalenie stawów - Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia) <p><u>Niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ostre dnawe zapalenie stawów - Pourazowe zapalenie kości i stawów - Zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów - Ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej <p><u>Inne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podjączynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwprątkowym) - Włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego 	<ul style="list-style-type: none"> - choroby autoimmunologiczne: np. zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa (faza stwardnieniowa), przewlekły toczeń rumieniowaty krążkowy i podostra postać skórna toczenia rumieniowatego, - dermatozy ciężowe, np. opryszczka ciężowa, liszajec opryszczkowy, - dermatozy rumieniowo-złuszczające: np. łuszczycza krostkowa, łupież czerwony mieszkowy, grupa przyłuszczyc, - erytrodermia, w tym przypadki zespołu Sézary'ego, - inne choroby: np. reakcja Jarischa-Herxheimera na penicylinę zastosowaną w leczeniu kiły, naczyniak krwionośny jamisty z szybko postępującym wytrzeszczem, choroba Behçeta, piodermia zgorzelinowa, eozynofilowe zapalenie powięzi, liszaj czerwony rumieniowaty, dziedziczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka, <p><u>Hematologia/onkologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa), ostra małopłytkowość przemijająca, - ostra białaczka limfoblastyczna, ziarnica złośliwa, chłoniak niezziarniczny, przewlekła białaczka limfatyczna, makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogi, - hiperkalcemia w przebiegu podstawowej choroby nowotworowej, - profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych cytostatykami, stosowanie w ramach leczenia przeciwwymiotnego, - terapia paliatywna chorób nowotworowych, <p><u>Neurologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - miastenia (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna), - przewlekły zespół Guillaina-Barrégo, - zespół Tolosa-Hunta, - polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej, - stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby), - napady zgięciowe (zespół Westa), <p><u>Choroby zakaźne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stany toksyczne w przebiegu ciężkich chorób zakaźnych (w skojarzeniu z antybiotykami lub chemioterapeutykami), np. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ciężkie postacie gruźlicy płuc, <p><u>Choroby oczu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w chorobach układowych obejmujących oczy i w procesach immunologicznych w obrębie oczodołu i oka: neuropatia nerwu wzrokowego (np. o brzymiokomórkowe zapalenie tętnic, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (AION), urazowa neuropatia nerwu wzrokowego), choroba Behçeta, sarkoidoza, orbitopatia tarczycowa, rzekomy guz oczodołu, odrzucenie przeszczepu i w niektórych zapaleniach błony naczyniowej, takich jak zespół Harady i współczulne zapalenie naczyńki,
--	---	---

		<p>- w następujących chorobach ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów wskazane jest tylko w przypadku nieskutecznej terapii lekami stosowanymi miejscowo: zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki, przewlekłe zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej, alergiczne zapalenie spojówek, oparzenia związkami zasadowymi, w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym w przypadku autoimmunologicznego lub związanego z kiłą śródmiąższowego zapalenia rogówki, w zapaleniu zrębu rogówki wywołanym wirusem opryszczki pospolitej, tylko jeśli nabłonek rogówki jest nieuszkodzony i zapewniona jest regularna kontrola okulistyczna.</p> <p><u>Gastroenterologia/Hepatologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, - choroba Leśniowskiego-Crohna, <p><u>- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - oparzenia przełyku substancjami żrącymi, <p><u>Nefrologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek, - rozplamowe zewnątrzwołniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek), - idiopatyczne zwłóknienie pozaotrzewnowe.
Ocenianewskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; • autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; • eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia. 	
Droga podania	Doustnie	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizolonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyprednizolonu, czy triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykoidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego.</p> <p>Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zahamowanie lokalizacji makrofagów, zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do endotelium kapilar. Prowadzi to do zahamowania migracji leukocytów i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Działanie immunosupresyjne:</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza</p>	<p>Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego.</p> <p>W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy prednizolon może zastąpić endogenny hydrokortyzon. Wpływa on wówczas w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Pod względem zależności działania od dawki, 5 mg prednizolonu odpowiada 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu jednak na bardzo niewielkie działanie mineralokortykosteroidowe prednizolonu, w trakcie leczenia substytucyjnego u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy dodatkowo stosować mineralokortykosteroid.</p> <p>W zespole nadnerczowo-płciowym prednizolon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z defektu enzymatycznego i hamuje nadmierne wytwarzanie kortykotropiny w przysadce oraz androgenów w korze nadnerczy. Jeśli wspomniany defekt enzymatyczny dotyczy także syntezy mineralokortykosteroidów, należy dodatkowo stosować mineralokortykoid.</p> <p>Prednizolon w dawkach większych niż wymagane do leczenia substytucyjnego wykazuje szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i antyproliferacyjne) oraz opóźnione działanie immunosupresyjne. Hamuje przy</p>

	<p>także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przechodzenie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową:</p> <p>Prednizonon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i wodoru oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydzielanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizononu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p> <p>Inne działania:</p> <p>Hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej czynności zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania produktu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu ok. 5-7 dni doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizononu, w razie stosowania mniejszych dawek ok. 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić mniej więcej po tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić mniej więcej w ciągu roku, a u niektórych pacjentów nigdy.</p> <p>Prednizonon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje zwiększenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Długotrwałe stosowanie może spowodować zanik tych tkanek.</p> <p>Zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów biorących udział w glukoneogenezie) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę.</p> <p>Nasila lipolizę i mobilizuje kwasy tłuszczowe z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowej redystrybucji tłuszczu. Upośledza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Obniża stężenie wapnia w osoczu, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Może to prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży i rozwoju osteoporozy w każdym wieku.</p> <p>Nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.</p>	<p>tych chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. W obturacji oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny).</p> <p>Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prednizononu prowadzi do zaniku układu odpornościowego i kory nadnerczy.</p> <p>Effekt mineralotropowy, wyraźnie obecny przy hydrokortyzonie i wciąż wykrywalny przy prednizononie, może wymagać kontrolowania stężenia elektrolitów w surowicy.</p> <p>Działanie prednizononu w obturacji dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, zmniejszaniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu względnie ograniczaniu wytwarzania śluzu oraz zmniejszaniu lepkości śluzu. Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I począwszy od drugiego tygodnia terapii.</p>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.02.1972 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2017 r.

Źródło: ChPL dla wymienionych produktów leczniczych

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna *prednisolonum* była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w omawianych wskazaniach. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Dotychczasowe oceny Agencji dla substancji czynnej *prednisolonum*

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 361/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną prednisolonum, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. r.ż. oraz prednisolonum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></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. substancji czynnych. 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>
Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną prednisolonum, prednisolonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzi w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Dotychczasowa praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków. (...) brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit, to jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby. Terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największą skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku.</p> <p>Na podstawie dostępnych badań z randomizacją można stwierdzić, iż prednisolonum/prednisolonum w monoterapii oraz w skojarzeniu z azatiopryną są tak samo skuteczne w leczeniu indukcyjnym pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby zarówno w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej, jak również z nawrotem choroby. Natomiast dla leczenia podtrzymującego terapia prednisolonum/prednisolonum z azatiopryną przewyższają monoterapię prednisonum/prednisolonum.</p> <p>Na podstawie odnalezionych rekomendacji należy stwierdzić, iż predniso(lo)num znajduje swoje zastosowanie w leczeniu chorób wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci.</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>
Opinia Rady Przejrzystości nr 415/2013 z dnia 30.12.2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających prednizolon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających prednizolon w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2013 z dnia 16.12.2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon*, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej</p>

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
	dziecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku. (...) Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18.11.2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon**, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></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. 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. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p>

*we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia

** we wskazaniu: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki u dzieci do 18. roku życia

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia raportu nie otrzymano żadnych opinii.

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIŻD) <https://ptghizd.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (Polish Association for Study of Liver, PASL) <http://www.pasl.pl/>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG-E) <http://ptg-e.org.pl/>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) <https://www.espghan.org/home>
- European Association for the Study of the Liver (EASL) <https://easl.eu/>
- American Gastroenterological Association (AGA) <https://gastro.org/>

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej używając słów kluczowych: *prednisolone, autoimmune hepatitis, autoimmune pancreatitis, eosinophilic enteritis*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28-29.03.2022 r. Odnaleziono łącznie 5 opublikowanych wytycznych: 3 dla autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby oraz 2 dla autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18. roku życia, opublikowanych po roku 2017.

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH, ang. *autoimmune hepatitis*): HAS 2022 i AALSD 2020 dotyczyły dorosłych i dzieci, zaś ESPGHAN 2018 wyłącznie dzieci. Wytyczne zgodnie wskazują, że leczeniem pierwszej linii powinny być glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) z lub bez dodatku azatiopryny. Po około dwóch tygodniach terapii należy ocenić odpowiedź na leczenie i rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki trwające ok. 4-8 tygodni. W zależności od odpowiedzi, można stosować leczenie podtrzymujące lub stopniowo odstawić leki.

Wytyczne kliniczne dla autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki INSPPIRE 2018 dotyczyły populacji pediatrycznej, zaś UEG/SGF 2020 zarówno dorosłych, jak i dzieci, przy czym informacje dotyczące leczenia zaczerpnięto z publikacji INSPPIRE 2018. Zalecane jest stosowanie kortykosteroidów (metylprednizolonu lub prednizolonu); podobnie jak w przypadku AIH należy ocenić odpowiedź na leczenie po 2-4 tygodniach stosowania terapii, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (ang. <i>autoimmune hepatitis</i>, AIH)	
HAS 2022 (Francja) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów	<u>Leczenie AIH u dzieci:</u> leczenie pierwszej linii opiera się na stosowaniu kortykosteroidów (prednizonu lub prednizolonu) w dawce 2 mg/kg/dziennie (maksymalnie 60 mg). Jak tylko poziomy transaminaz zaczął spadać, należy stopniowo zmniejszać dawki kortykosteroidów przez 4 do 8 tygodni, do poziomu dawki podtrzymującej 2,5-5 mg/dziennie przez co najmniej 3 lata. W ciągu pierwszych 6-8 tygodni leczenia należy monitorować poziom transaminaz w celu dostosowania dawki kortykosteroidów. W niektórych ośrodkach stosuje się skojarzenie z azatiopryną (w dawce 1,5-2 mg/kg/dziennie), od początku leczenia lub w przypadku niecałkowitej odpowiedzi na stosowanie kortykosteroidów w monoterapii. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>
AASLD 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów	Początkową terapię u dzieci stanowi stosowanie glukokortykosteroidów (prednizonu lub prednizolonu) w dawce 1-2 mg/kg/dziennie (maksymalnie 40-60 mg/dziennie). Dodatkowo można podać azatioprynę (zmniejszając dawkę kortykosteroidów), niektóre ośrodki stosują skojarzenie od początku leczenia, inne włączają je po 2 tygodniach terapii samymi glukokortykosteroidami, po potwierdzeniu odpowiedzi na leczenie. W 4-8 tygodniu terapii należy ocenić odpowiedź na leczenie i stopniowo zmniejszać dawkę do 5-10 mg/dziennie. Następnie należy ocenić czy osiągnięto remisję i stopniowo odstawić kortykosteroidy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>
<p>ESPGHAN 2018 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie początkowe:</u> standardowe leczenie polega na stosowaniu prednizolonu (lub prednizonu) w początkowej dawce 2 mg/kg/dziennie (maksymalnie 60 mg/dzień), następnie dawkę należy zmniejszać w czasie 4-8 tygodni, zgodnie z redukcją poziomu transaminaz, do osiągnięcia dawki podtrzymującej 2,5-5 mg/dziennie. W niektórych ośrodkach stosuje się azatioprynę – jako lek stosowany w skojarzeniu z kortykosterydami w przypadku wystąpienia działań niepożądanych terapii lub dodatkowo jako wzmocnienie terapii po ok. 2 tygodniach stosowania steroidów. Część ośrodków stosuje od początku terapii skojarzenie kortykosteroidów z azatiopryną, jednak nie jest to powszechnie zalecane i wymaga bardzo uważnego monitorowania pacjenta, ze względu na możliwe działania niepożądane.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> prednizolon/prednizon w dawce 0,1-0,2 mg/kg/dziennie lub 5 mg/dziennie, z dodatkiem lub bez azatiopryny.</p> <p><u>Leczenie w przypadku nawrotu/opornych przypadków:</u> u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć remisji samymi kortykosteroidami lub którzy nie tolerują azatiopryny, można zastosować mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z prednizolonom.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki (ang. <i>autoimmune pancreatitis</i>, AIP)	
<p>UEG/SGF 2020 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne wskazują (za INSPPIRE), że u dzieci należy stosować glikokortykosteroidy (doustny prednizolon), zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w przypadku nawrotu choroby. Początkowa dawka powinna wynosić 1-1,5 mg/kg/dzień do maksymalnie 40-60 mg dziennie w jednej lub dwóch podzielonych dawkach przez 2-4 tygodni. Po tym czasie dawkę należy zmniejszyć.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>INSPPIRE 2018 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne podkreślają, że w literaturze dominuje stosowanie kortykosteroidów (metylprednizolonu lub prednizolonu) w pierwszej linii leczenia. Ze względu na doniesienia o samoistnym ustępowaniu choroby, należy rozważyć potencjalne korzyści i efekty uboczne stosowania leków. Zalecana dawka to 1-1,5 mg/kg/dzień, maksymalnie 40-60 mg dziennie w 1 lub 2 podzielonych dawkach, przez 2 do 4 tygodni. Po tym czasie należy zmniejszyć dawkę.</p> <p>W przypadku nawrotu można ponownie zastosować kortykosteroidy.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Skróty: AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases; AIH – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (ang. *autoimmune hepatitis*); AIP – autoimmunizacyjne zapalenie trzustki (ang. *autoimmune pancreatitis*); ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; HAS – Haute Autorité de Santé; INSPPIRE – International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure; SGF – Swedish Society of Gastroenterology; UEG – United European Gastroenterology

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 24.03.2022 r. przeprowadzono przeszukiwanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych prednizolonu w leczeniu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci do 18. roku życia; autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki u dzieci do 18. roku życia; eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18. roku życia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: *prednisolone*, *autoimmune hepatitis*, *autoimmune pancreatitis*, *eosinophilic enteritis*.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do substancji czynnej prednizolonu w analizowanych wskazaniach.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 23-24 marca 2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy do 18 r.ż. ze zdiagnozowanym: - autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby albo - autoimmunizacyjnym zapaleniem trzustki albo - eozynofilowym zapaleniem jelit.	-
Interwencja	Prednizolon w monoterapii.	-
Komparatory	Nie ograniczono.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne/metaanalizy. W przypadku nieodnalezienia opracowań wtórnych założono, że do przeglądu zostaną włączone badania pierwotne, tj.: Randomizowane badania kliniczne; Badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane; Badania kliniczne jednoramienne; Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną; Serie przypadków i opisy przypadków. <p>W przypadku odnalezienia wielu badań, założono, że do opracowania zostaną włączone publikacje z najwyższego poziomu klasyfikacji dowodów naukowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach; Badania linii komórkowych; Analizy ekonomiczne; Badania kliniczne I i II fazy; Artykuły poglądowe; Przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły; Listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe; Publikacje w języku polskim lub angielskim; Publikacje, w których dostępne były wyniki dla ≥ 5 chorych z analizowanym wskazaniem stosujących ocenianą interwencję (z wyjątkiem serii przypadków i opisów przypadków). 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych; Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono 3 badania: retrospektywne badanie Saadah 2021 dotyczące populacji chorych z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, opis serii przypadków Lee 2019

dotyczący populacji chorych z autoimmunizacyjnym zapaleniem trzustki oraz opis przypadku Menon 2020 dotyczący pacjenta z eozynofilowym zapaleniem jelita.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia

Saadah 2021

Do jednoosobowego, retrospektywnego badania przekrojowego (ang. cross-sectional study) włączano pacjentów w wieku ≤ 18 lat ze zdiagnozowanym autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby ($n=22$) lub autoimmunizacyjnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych ($n=3$)², leczonych w latach 2007-2018. Średnia okresu obserwacji wyniosła $61,3 \pm 47,1$ mies. (zakres: 6-148,6 mies.). U 21 (84%) pacjentów choroba miała początkowo charakter ukryty („podstępny”, ang. insidious onset), występowały skąpe objawy i łagodny do umiarkowanego stały wzrost poziomu enzymów wątrobowych, natomiast u 4 (16%) pacjentów choroba od początku miała charakter ostry (z objawami w postaci m.in. żółtaczki, gwałtownego wzrostu enzymów wątrobowych).

W leczeniu indukcyjnym u wszystkich pacjentów stosowano prednizolon w dawce 2 mg/kg m.c. (maks. 60 mg dziennie) przez 4-6 tygodni, następnie dawkę obniżano do 2,5-5 mg dziennie. U 20 (80%) pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), definiowaną jako poprawę objawów chorobowych, wraz z całkowitą normalizacją poziomów transaminaz, bilirubiny i immunoglobulin w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego, lub spadek ich poziomów o 50% w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego wraz z dalszym obniżaniem się poziomu transaminaz do wartości mniejszych niż dwukrotność górnej granicy normy w ciągu 6 miesięcy.

Średnia wieku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyniosła $8,3 \pm 3,4$ roku; u 3 pacjentów choroba początkowo miała charakter ukryty, natomiast u dwóch – charakter ostry; u dwóch pacjentów współwystępowała choroba Crohna, u jednego pacjenta – cukrzyca typu I; u jednego pacjenta – postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa; u jednego pacjenta – autoimmunizacyjne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono na podstawie biopsji marskość wątroby.

W trakcie leczenia u 23 (92%) pacjentów do prednizolonu dodano azatioprynę, jednak w badaniu nie podano informacji o okresie leczenia prednizolonem w monoterapii, ani o okresie leczenia terapią skojarzoną.

Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia

Lee 2019

W publikacji Lee 2019 opisano przypadki 6 pacjentów (w tym 5 dziewcząt), leczonych między sierpniem 2006 r. a lipcem 2017 roku. Mediana wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy wyniosła 12 lat (zakres: 7-13 lat), natomiast mediana *follow-up* wyniosła 3,9 roku (2,6-10,1). U pięciu pacjentów zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie trzustki zgodnie z kryteriami International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) – trzech leczono prednizolonem w monoterapii.

Pierwsza z pacjentek w wieku 13 lat trafiła do szpitala z pierwszym epizodem ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano przy tym podwyższony poziom amylazy w surowicy (989 IU/l). Przed zgłoszeniem się do szpitala przez tydzień utrzymywał się ból po prawej stronie górnej części brzucha. Objawy minęły po kilku dniach, jednak po miesiącu ponownie trafiła do szpitala z bólem w prawym górnym kwadrancie oraz uogólnionym bólem brzucha z podwyższonym poziomem amylazy (424 IU/l), utrzymywała się również utrata apetytu i wagi. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (USG, cholangiopankreatografia MR – MRCP, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna – ERCP, biopsja endoskopowa), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 1. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana, a leczenie zakończono po 19 miesiącach w wyniku dobrej odpowiedzi klinicznej. Po 5 latach (ostatni *follow-up*) od pierwszej hospitalizacji nie występowały objawy chorobowe, a pacjentka nie przyjmowała żadnych leków (za wyjątkiem tabletek antykoncepcyjnych).

Druga pacjentka trafiła do szpitala w wieku 12 lat, z lewostronnym bólem brzucha, wymiotami i podwyższonym poziomem amylazy w surowicy (227 IU/l). W ciągu miesiąca ból się nasilił, wystąpiła żółtaczka i zaburzenia

² Do badania nie włączano pacjentów z chorobami wątroby spowodowanymi infekcjami wirusowymi: wirusowym zapaleniem wątroby typu A, B i C, HIV, cytomegalowirusem, wirusem Epsteina-Barr, a także pacjentów z chorobą Wilsona i chorobami wątroby indukowanymi lekami.

czynności wątroby. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (USG, MRCP, ERCP), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana do 5 mg dziennie, a leczenie zakończono po roku. Pacjentce wszczepiono również stent dróg żółciowych, który został usunięty po 7 tygodniach. Po 3,5 roku (ostatni *follow-up*) od pierwszej hospitalizacji stan kliniczny pacjentki był dobry, poziom amylazy w surowicy pozostawał w normie. Pacjentka nie przyjmowała żadnych leków (za wyjątkiem kwasu ursodeoksycholowego).

Trzeci pacjent to chłopiec, który trafił do szpitala w wieku 11 lat z powodu bólu w nadbrzuszu, żółtaczkę i utraty masy ciała. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (MRI, ERCP, cholangiografia przezskórna, biopsja), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana do 5 mg dziennie, a leczenie zakończono po 2 latach. Pacjentowi wszczepiono również stent dróg żółciowych, który został usunięty po 6 miesiącach. Po 3 latach od pierwszej hospitalizacji u pacjenta zdiagnozowano wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zaczęto leczenie mesalazyną z dobrym efektem. Po 4 latach (ostatni *follow-up*) u pacjenta rozwinęła się cukrzyca typu II i był leczony metforminą. Nie występowały objawy zapalenia trzustki.

Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia

Menon 2020

W publikacji Menon 2020 opisano przypadek dziewczynki, która w wieku 11 lat trafiła do szpitala z trwającym od 2 miesięcy bólem brzucha. Ból był początkowo tępy, głównie w nadbrzuszu, trwający jednorazowo do 30 minut, jednak jego intensywność stopniowo rosła, pojawił się także ból kolkowy. Dodatkowo występowały nawracające napady wymiotów żółcią, które przynosiły częściową ulgę w bólu. Doszło do utraty apetytu, bez równoczesnej utraty wagi. W wywiadzie nie stwierdzono biegunki, gorączki, obrzęków, astmy czy alergii.

Przeprowadzone badania wykazały prawidłowy poziom hemoglobiny (149 g/l) z prawidłowymi wskaźnikami czerwonych płytek, prawidłową liczbę płytek krwi ($3 \times 10^9/l$), podwyższoną liczbę leukocytów (27 500/ μl [normalny zakres: 4 000–11 000/ μl]) i podwyższoną bezwzględną liczbę eozynofili (9 000/ μl [normalny zakres: <500]) oraz podwyższony poziom IgE (2 633 IU/ml [zakres prawidłowy: <100 IU/ml]). Analiza płynu otrzewnowego wykazała 8 000/mm³ komórek, z czego 90% stanowiły eozynofile, stężenie glukozy wyniosło 60,5 mmol/l, stężenie białka wyniosło 41 g/l, a stężenie deaminazy adenozyminy 10 IU/ml. Wielokrotne badania kału nie wykazały obecności pasożytów, podobnie jak serologia w kierunku zakażenia węgorkiem jelitowym, toksokara i włosieniem. Punktowy test skórny wykazał silną alergię na skorupiaki i inne ryby oraz łagodną alergię na drożdże i dodatki do żywności. W USG jamy brzusznej stwierdzono masywne wodobrzusze z pogrubieniem okolicy odźwiernika, dwunastnicy, jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego. Endoskopia nie wykazała widocznych nieprawidłowości w błonie śluzowej tych okolic, a także w przełyku czy okrężnicy. Wielokrotne biopsje śluzówki wykazały prawidłową histologię w warstwach śluzówkowych i podśluzówkowych.

Wodobrzusze ustąpiło całkowicie po tygodniu leczenia prednizolonem, które zakończono po 3 miesiącach po udokumentowaniu prawidłowego USG, liczby eozynofili i poziomu IgE. U pacjentki doszło do 2 nawrotów z identycznymi objawami, tj. wzrostem liczby eozynofili i poziomu IgE, po roku i po 2 latach (możliwymi powodami ich wystąpienia, tzw. czynnikami wyzwalającymi, były alergeny pokarmowe). Wystąpienie nawrotów stwierdzono za pomocą ultrasonografii endoskopowej, która potwierdziła pogrubienie warstwy mięśniowej w okolicy odźwiernika, dwunastnicy i jelicie czczym. Pierwszy nawrót leczono prednizolonem, który kontynuowano w małej dawce przez rok; drugi nawrót wystąpił miesiąc po odstawieniu sterydów. Ze względu na rozwinięcie zespołu Cushinga (Cushingoid habitus), oprócz niższych dawek prednizolonu (5 mg) zalecono montelukast, przy ścisłym unikaniu w diecie czynników wyzwalających.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Encortolon (prednizolon):

Częstość występowania działań niepożądanych nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rozstępki skórne, trądzik, utrudnione gojenie ran, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, nasilone pocenie; alergiczne zapalenie skóry; pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Zaburzenia endokrynologiczne:

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

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia psychiczne:

Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie, są zależne od dawki. Najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, zwiększenie masy ciała, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia naczyń

Zespoły zakrzepowo-zatorowe.

Inne:

Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, złe samopoczucie, zaburzenia snu, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (retencja sodu, retencja płynów w organizmie, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leki zawierające prednizolon są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach zarejestrowanych oraz w następujących wskazaniach *off-label*: autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia (patrz rozdz. 11.1.). Jak zaznaczono w rozdz. 2. niniejszego raportu, w przypadku produktu leczniczego Predasol (prednizolon) wskazanie autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest wskazaniem zarejestrowanym.

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie prednizolonu w dawce 1-2 mg/kg m.c. (maks. 60 mg dziennie) w pierwszych tygodniach leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do 5 mg dziennie (patrz: rozdz. 6). Analogiczny schemat leczenia zastosowano w odnalezionych badaniach (patrz: rozdz. 7). W poniższej tabeli przedstawiono koszty NFZ leczenia indukującego w dawce 2 mg/kg m.c. dziennie (maks. 60 mg/dzień), trwającego 2-6 tyg. oraz leczenia podtrzymującego w dawce 5 mg/dzień trwającego 46-50 tyg. (łącznie czas leczenia wynosi rok) u jednego pacjenta.

Tabela 6. Oszacowania wydatków płatnika publicznego

Masa ciała [kg]	dawka indukująca [mg]	dawka podtrzymująca	koszt dawki indukującej [zł]		koszt dawki podtrzymującej [zł]	
	2 mg/kg m.c./d	5 mg/d	Encortolon	Predasol	Encortolon	Predasol
1	2	5	0,11	0,15	0,28	0,39
10	20		1,12	1,54		
20	40		2,23	3,08		
≥30	60		3,35	4,62		

Masa ciała [kg]	Roczny koszt terapii – Encortolon [zł]						Roczny koszt terapii – Predasol [zł]					
	Leczenie indukujące			Leczenie podtrzymujące			Leczenie indukujące			Leczenie podtrzymujące		
	2 tyg.	4 tyg.	6 tyg.	50 tyg.	48 tyg.	46 tyg.	2 tyg.	4 tyg.	6 tyg.	50 tyg.	48 tyg.	46 tyg.
1	1,56	3,12	4,69	97,65	93,74	89,84	2,16	4,32	6,47	134,88	129,49	124,09
10	15,62	31,25	46,87				21,58	43,16	64,74			
20	31,25	62,50	93,74				43,16	86,32	129,49			
≥30	46,87	93,74	140,62				64,74	129,49	194,23			

Roczny koszt leczenia 1 pacjenta po stronie płatnika publicznego może wynieść do ok. 320 zł w przyp. pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg (dawka maksymalna 60 mg/dzień) stosujących produkt leczniczy Predasol w leczeniu indukującym przez 6 tyg. i w leczeniu podtrzymującym przez 46 tyg.

W związku z brakiem danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem wskazanym w zleceniu MZ odstąpiono od oszacowań całkowitych wydatków dla płatnika publicznego.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15 marca 2022 r., znak PLR.4506.21.2022.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 15.03.2022 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji, w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia dnia 29 marca 2022 r., przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.) dla substancji czynnej:

- prednisolonum

we wskazaniach:

- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia;
- autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia;
- eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia.

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jeden z leków zawierających substancję czynną prednizolon (lek Predasol) jest zarejestrowany w jednym z ocenianych wskazań, tj. w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby.

Problem zdrowotny

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AZW) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, związanym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. Przebieg AZW może być całkowicie bezobjawowy (u 25-34% chorych) albo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw podmiotowy nie jest charakterystyczny dla AZW. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest zmęczenie (u 85% chorych), stąd też konieczność uwzględniania AZW w diagnostyce różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia. Rzadko (3-6%) AZW ma przebieg piorunujący, z objawami ostrej niewydolności wątroby. W przypadkach objawowych AZW cechuje się żółtaczką o zmiennym nasileniu (czasami znaczną). Niekiedy stwierdza się objawy endokrynopatii, a część chorych w chwili rozpoznania ma objawy marskości. W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,67-2/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w grupach wiekowych 10-30 i 40-60 lat. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

Autoimmunizacyjne zapalenie trzustki (AZT) jest odrębną postacią zapalenia trzustki cechująca się klinicznie częstym występowaniem żółtaczki zaporowej, z towarzyszącym „guzem” trzustki lub bez niego, bólem oraz dobrą odpowiedzią na kortykoterapię. Najczęstszym objawem AZT jest żółtaczka zaporowa (30-50% chorych) spowodowana zwężeniem przewodu żółciowego wspólnego przez obrzęk zapalny głowy trzustki lub „włókniejące zapalenie” dróg żółciowych. Żółtaczka ma zmienne nasilenie; jest częstsza w AZT typu I. Ból brzucha jest zazwyczaj łagodny. W typie II ból występuje częściej, częstsze jest też ostre zapalenie trzustki. U ponad połowy chorych na AZT typu I występują objawy zmian w innych narządach. Możliwy jest także przebieg bezobjawowy, a nieprawidłowości stwierdza się tylko w badaniach obrazowych lub laboratoryjnych. W AZT typu I nawrót choroby występuje częściej niż w AZT typu II. AZT występuje na całym świecie. Na podstawie badań japońskich ocenia się, że stanowi 5-6% wszystkich przypadków przewlekłego zapalenia trzustki. Częstszy jest typ I; chorują zazwyczaj mężczyźni (2:1) w 7. dekadzie życia. Typ II występuje u osób młodszych (śr. o 16 lat wcześniej), bez przewagi jednej płci; częściej współistnieje z nieswoistym zapaleniem jelit, szczególnie z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Eozynofilowe zapalenie jelit zostało opisane przy chorobie nadwrażliwości pokarmowej oznaczającej występowanie obiektywnie potwierdzonych, powtarzalnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Nadwrażliwość pokarmowa obejmuje: alergię pokarmową, w której patogenezie biorą udział mechanizmy immunologiczne (alergie pokarmowe dzieli się na IgE-zależne i IgE-niezależne); niealergiczną nadwrażliwość pokarmową, oznaczającą reakcje powstające bez udziału mechanizmów immunologicznych. Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stanowi prawdopodobnie część reakcji alergicznej obejmującej cały przewód pokarmowy. Eozynofilowe zapalenie przełyku objawia się jako choroba refluksowa oporna na

standardowe leczenie przeciwrefluksowe. Zapalenie żołądka i jelit manifestuje się natomiast uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem (może występować niedokrwistość z niedoboru żelaza) i enteropatią z utratą białka, a gdy zajęta jest także błona surowicza – wodobrzuszem. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 2,4-4% dorosłych i u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r.ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,001-0,23% populacji. U ponad 70% chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stwierdza się mechanizm alergiczny, a u 50% obwodową eozynofilię.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono 3 badania: retrospektywne badanie Saadah 2021 dotyczące populacji chorych z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, opis serii przypadków Lee 2019 dotyczący populacji chorych z autoimmunizacyjnym zapaleniem trzustki oraz opis przypadku Menon 2020 dotyczący pacjenta z eozynofilowym zapaleniem jelita.

W publikacji Saadah 2021 opisano jednoośrodkowe, retrospektywne badanie przekrojowe, do którego włączano pacjentów w wieku ≤ 18 lat ze zdiagnozowanym autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby ($n=22$) lub autoimmunizacyjnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych ($n=3$). W leczeniu indukcyjnym u wszystkich pacjentów stosowano prednizolon w dawce 2 mg/kg m.c. (maks. 60 mg dziennie) przez 4-6 tygodni, następnie dawkę obniżano do 2,5-5 mg dziennie. U 20 (80%) pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), definiowaną jako poprawę objawów chorobowych, wraz z całkowitą normalizacją poziomów transaminaz, bilirubiny i immunoglobulin w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego, lub spadek ich poziomów o 50% w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego wraz z dalszym obniżaniem się poziomu transaminaz do wartości mniejszych niż dwukrotność górnej granicy normy w ciągu 6 miesięcy.

W publikacji Lee 2019 opisano 6 przypadków klinicznych, z czego u 3 stosowano prednizolon w monoterapii. Pierwsza z pacjentek w wieku 13 lat trafiła do szpitala z pierwszym epizodem ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano przy tym podwyższony poziom amylazy w surowicy (989 IU/l). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (USG, cholangiopankreatografia MR – MRCP, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna – ERCP, biopsja endoskopowa), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 1. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana, a leczenie zakończono po 19 miesiącach w wyniku dobrej odpowiedzi klinicznej. Po 5 latach (ostatni *follow-up*) od pierwszej hospitalizacji nie występowały objawy chorobowe. Druga pacjentka trafiła do szpitala w wieku 12 lat, z lewostronnym bólem brzucha, wymiotami i podwyższonym poziomem amylazy w surowicy (227 IU/l). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (USG, MRCP, ERCP), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana do 5 mg dziennie, a leczenie zakończono po roku. Pacjentce wszczepiono również stent dróg żółciowych, który został usunięty po 7 tygodniach. Po 3,5 roku (ostatni *follow-up*) od pierwszej hospitalizacji stan kliniczny pacjentki był dobry, poziom amylazy w surowicy pozostawał w normie. Trzeci pacjent to chłopek, który trafił do szpitala w wieku 11 lat z powodu bólu w nadbrzuszu, żółtaczką i utraty masy ciała. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań (MRI, ERCP, cholangiografia przezskórna, biopsja), zgodnie z kryteriami ICDC, zdiagnozowano autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2. Wdrożono leczenie prednizolonem w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie. Dawka była stopniowo zmniejszana do 5 mg dziennie, a leczenie zakończono po 2 latach. Pacjentowi wszczepiono również stent dróg żółciowych, który został usunięty po 6 miesiącach. Po 3 latach od pierwszej hospitalizacji u pacjenta zdiagnozowano wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zaczęto leczenie mesalazyną z dobrym efektem. Po 4 latach (ostatni *follow-up*) u pacjenta rozwinęła się cukrzyca typu II i był leczony metforminą. Nie występowały objawy zapalenia trzustki.

W publikacji Menon 2020 opisano przypadek dziewczynki, która w wieku 11 lat trafiła do szpitala z trwającym od 2 miesięcy bólem brzucha. Przeprowadzone badania wykazały prawidłowy poziom hemoglobiny (149 g/l) z prawidłowymi wskaźnikami czerwonych płytek, prawidłową liczbę płytek krwi ($3 \times 10^9/l$), podwyższoną liczbę leukocytów (27 500/ μl [normalny zakres: 4 000–11 000/ μl]) i podwyższoną bezwzględną liczbę eozynofili (9 000/ μl [normalny zakres: <500]) oraz podwyższony poziom IgE (2 633 IU/ml [zakres prawidłowy: <100 IU/ml]). W USG jamy brzusznej stwierdzono masywne wodobrzusze z pogrubieniem okolicy odźwiernika, dwunastnicy, jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego. Wodobrzusze ustąpiło całkowicie po tygodniu leczenia prednizolonem, które zakończono po 3 miesiącach po udokumentowaniu prawidłowego USG, liczby eozynofili i poziomu IgE. U pacjentki doszło do 2 nawrotów z identycznymi objawami, tj. wzrostem liczby eozynofili i poziomu IgE, po roku i po 2 latach (możliwymi powodami ich wystąpienia, tzw. czynnikami wyzwalającymi, były alergeny pokarmowe). Pierwszy nawrót leczono prednizolonem, który kontynuowano w małej dawce przez rok; drugi nawrót wystąpił miesiąc po odstawieniu sterydów. Ze względu na rozwinięcie zespołu Cushinga (Cushingoid

habitus), oprócz niższych dawek prednizolonu (5 mg) zalecono montelukast, przy ścisłym unikaniu w diecie czynników wyzwalających.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie prednizolonu w dawce 1-2 mg/kg m.c. (maks. 60 mg dziennie) w pierwszych tygodniach leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do 5 mg dziennie (patrz: rozdz. 6). Analogiczny schemat leczenia zastosowano w odnalezionych badaniach (patrz: rozdz. 7).

Roczny koszt leczenia 1 pacjenta po stronie płatnika publicznego może wynieść do ok. 320 zł w przyp. pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg (dawka maksymalna 60 mg/dzień) stosujących produkt leczniczy Predasol w leczeniu indukującym przez 6 tyg. i w leczeniu podtrzymującym przez 46 tyg.

W związku z brakiem danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem wskazanymi w zleceniu MZ odstąpiono od oszacowań całkowitych wydatków dla płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH, ang. *autoimmune hepatitis*): HAS 2022 i AALSD 2020 dotyczyły dorosłych i dzieci, zaś ESPGHAN 2018 wyłącznie dzieci. Wytyczne zgodnie wskazują, że leczeniem pierwszej linii powinny być glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) z lub bez dodatku azatiopryny. Po około dwóch tygodniach terapii należy ocenić odpowiedź na leczenie i rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki trwające ok. 4-8 tygodni. W zależności od odpowiedzi, można stosować leczenie podtrzymujące lub stopniowo odstawić leki.

Wytyczne kliniczne dla autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki INSPPIRE 2018 dotyczyły populacji pediatrycznej, zaś UEG/SGF 2020 zarówno dorosłych, jak i dzieci, przy czym informacje dotyczące leczenia zaczerpnięto z publikacji INSPPIRE 2018. Zalecane jest stosowanie kortykosteroidów (metylprednizolonu lub prednizolonu); podobnie jak w przypadku AIH należy ocenić odpowiedź na leczenie po 2-4 tygodniach stosowania terapii, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do substancji czynnej prednizolon w analizowanych wskazaniach.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Lee 2019 Lee HM, Deheragoda M, Harrison P, et al. Autoimmune pancreatitis in children: A single centre experience in diagnosis, management and long term follow up. *Pancreatology*. 2019 Jan;19(1):169-176. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.004. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30455055.
- Menon 2020 Menon J, Venkatesh V, Bhatia A, Rana SS, Lal SB. Ascites: an unusual presentation of eosinophilic gastroenteritis in a child. *Tropical Doctor*. 2020;50(3):277-279. doi:10.1177/0049475520911230
- Saadah 2021 Saadah OI, Khayat A, Alsufyani HA, Bin-Taleb Y. Paediatric autoimmune liver diseases: A descriptive study of patients from Saudi Arabia. *Arab J Gastroenterol*. 2021 Jun;22(2):146-150. doi: 10.1016/j.ajg.2021.05.009. Epub 2021 May 28. PMID: 34059447.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD 2020 Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology*, VOL. 72: 671-722, NO.2, 2020. DOI 10.1002/hep.31065
- ESPGHAN 2018 Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., et al., Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement, *JPGN*, Volume 66: 345–360, Number 2, February 2018, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801
- HAS 2022 Duclos-Vallée J.C., Debray D., De Martin E., et al. Best practice guidelines for France regarding the diagnosis and management of autoimmune hepatitis, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101871>
- INSPPIRE 2018 Scheers I., Palermo J.J., Freedman S., et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus From INSPPIRE, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: August 2018 - Volume 67 - Issue 2 - p 232-236
doi: 10.1097/MPG.0000000000002028
- UEG/SGF 2020 Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32552502; PMCID: PMC7437085.

Pozostałe publikacje

- ChPL Encortolon Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon
https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf (data dostępu: 23.03.2022 r.)
- ChPL Predasol Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol
<http://www.sunfarm.pl/library/2022/01/03/164120554800.pdf> (data ostatniej aktualizacji)
- Raport AOTM-OT-434-7/2013 Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: Prednisolon, Prednizon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż. (BIP 25/2013) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-025-2013/025-2013-zlc>
- Gajewski 2021 Red.: Gajewski P.; Interna Szczeklika 2021, *Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine, Kraków 2021*

11. Załączniki

11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające *Prednisolonum* znajdujące w A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.)

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,14
Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712		27,00	28,35	35,10	35,10				4,27

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2022 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#45	<p>(((((hepatiti*[Title/Abstract]) AND (autoimmun*[Title/Abstract])) OR (hepatitis, autoimmune[MeSH Terms])) OR(((autoimmun*[Title/Abstract]) OR (immun*[Title/Abstract])) OR(autoimmunity[MeSH Terms])) AND ((pancreatitis[MeSH Terms] OR(pancreatit*[Title/Abstract]))) OR (((((eosinophilic enteritis[MeSH Terms]) OR (Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract])) OR(Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastritis[Title/Abstract])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastroenter*[Title/Abstract]))OR ((eosinophilic[Title/Abstract] AND (enteritis[Title/Abstract])))AND ((((((prednisolone[MeSH Terms] OR(prednisolone[Title/Abstract])) OR (predate[Title/Abstract])) OR(predonine[Title/Abstract]) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract])) OR(Di Adreson F[Title/Abstract])) OR (DiAdresonF[Title/Abstract]))AND (((((((newborn[MeSH Terms] OR (child[MeSH Terms])) OR(infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])) OR(adolescent[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR(preschool[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR(newborn*[Title/Abstract]))</p> <p>Year: 2017-2022</p>	36
#44	<p>(((((hepatiti*[Title/Abstract]) AND (autoimmun*[Title/Abstract])) OR (hepatitis, autoimmune[MeSH Terms])) OR(((autoimmun*[Title/Abstract]) OR (immun*[Title/Abstract])) OR(autoimmunity[MeSH Terms])) AND ((pancreatitis[MeSH Terms] OR(pancreatit*[Title/Abstract]))) OR (((((eosinophilic enteritis[MeSH Terms]) OR (Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract])) OR(Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastritis[Title/Abstract])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastroenter*[Title/Abstract]))OR ((eosinophilic[Title/Abstract] AND (enteritis[Title/Abstract])))AND ((((((prednisolone[MeSH Terms] OR(prednisolone[Title/Abstract])) OR (predate[Title/Abstract])) OR(predonine[Title/Abstract]) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract])) OR(Di Adreson F[Title/Abstract])) OR (DiAdresonF[Title/Abstract]))AND (((((((newborn[MeSH Terms] OR (child[MeSH Terms])) OR(infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])) OR(adolescent[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR(preschool[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR(newborn*[Title/Abstract]))</p>	218
#43	<p>((((((((newborn[MeSH Terms] OR (child[MeSH Terms])) OR(infant[MeSH Terms])) OR (adolescent[MeSH Terms])) OR(adolescent[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR(preschool[Title/Abstract])) OR (child*[Title/Abstract])) OR(newborn*[Title/Abstract]))</p>	4 339 654
#42	newborn*[Title/Abstract]	191 262
#41	child*[Title/Abstract]	1 567 568
#40	preschool[Title/Abstract]	32 342
#39	infant*[Title/Abstract]	479 793
#38	adolescent[Title/Abstract]	144 922
#37	adolescent[MeSH Terms]	2 165 957
#36	infant[MeSH Terms]	1 211 767
#35	child[MeSH Terms]	2 059 263
#34	newborn[MeSH Terms]	649 296
#33	<p>(((((prednisolone[MeSH Terms] OR(prednisolone[Title/Abstract])) OR (predate[Title/Abstract])) OR(predonine[Title/Abstract])) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract])) OR(Di Adreson F[Title/Abstract])) OR (DiAdresonF[Title/Abstract]))</p>	68 473
#32	DiAdresonF[Title/Abstract]	1
#31	Di Adreson F[Title/Abstract]	3
#30	Di-Adreson-F[Title/Abstract]	3
#29	predonine[Title/Abstract]	48

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	predate[Title/Abstract]	1 661
#27	prednisolone[Title/Abstract]	29 881
#26	prednisolone[MeSH Terms]	52,961
#25	(((hepatiti*[Title/Abstract] AND (autoimmun*[Title/Abstract])) OR (hepatitis, autoimmune[MeSH Terms])) OR(((autoimmun*[Title/Abstract] OR (immun*[Title/Abstract])) OR(autoimmunity[MeSH Terms])) AND ((pancreatitis[MeSH Terms] OR(pancreatit*[Title/Abstract])))) OR (((((eosinophilic enteritis[MeSH Terms] OR (Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract])) OR(Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastritis[Title/Abstract])) OR((eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastroenter*[Title/Abstract]))))OR ((eosinophilic[Title/Abstract] AND (enteritis[Title/Abstract]))))	23 382
#24	(((eosinophilic enteritis[MeSH Terms] OR (Eosinophilicenteropathy[Title/Abstract])) OR (Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms])) OR ((eosinophilic[Title/Abstract] AND(gastritis[Title/Abstract])) OR ((eosinophilic[Title/Abstract] AND(gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((eosinophilic[Title/Abstract]AND (enteritis[Title/Abstract]))	4 071
#23	(eosinophilic[Title/Abstract] AND (enteritis[Title/Abstract]))	330
#22	(eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastroenter*[Title/Abstract]))	1 323
#21	(eosinophilic[Title/Abstract] AND (gastritis[Title/Abstract]))	293
#20	Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms]	2 979
#19	Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract]	18
#18	enteritis[Title/Abstract]	13 162
#17	gastroenter*[Title/Abstract]	56 832
#16	gastritis[Title/Abstract]	23 847
#15	eosinophilic[Title/Abstract]	34 161
#14	eosinophilic enteritis[MeSH Terms]	632
#13	(((autoimmun*[Title/Abstract] OR (immun*[Title/Abstract]))OR (autoimmunity[MeSH Terms])) AND ((pancreatitis[MeSH Terms]OR (pancreatit*[Title/Abstract]))	8 340
#12	((autoimmun*[Title/Abstract] OR (immun*[Title/Abstract]))OR (autoimmunity[MeSH Terms]))	2 712 113
#11	(autoimmun*[Title/Abstract] OR (immun*[Title/Abstract]))	2 710 339
#10	immun*[Title/Abstract]	2 622 856
#9	autoimmunity[MeSH Terms]	19 486
#8	(pancreatitis[MeSH Terms] OR (pancreatit*[Title/Abstract]))	73 131
#7	pancreatit*[Title/Abstract]	63 604
#6	pancreatitis[MeSH Terms]	54 470
#5	((hepatiti*[Title/Abstract] AND (autoimmun*[Title/Abstract])) OR (hepatitis, autoimmune[MeSH Terms]))	11 108
#4	(hepatiti*[Title/Abstract] AND (autoimmun*[Title/Abstract]))	10 564
#3	autoimmun*[Title/Abstract]	196 606
#2	hepatiti*[Title/Abstract]	235 452

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hepatitis, autoimmune[MeSH Terms]	4 022

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
43	42 and 2017:2022.(sa_year).	185
42	23 and 31 and 41	603
41	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	4 284 209
40	exp newborn/	566 179
39	exp child/	2 858 654
38	exp infant/	1 063 122
37	exp adolescent/	1 656 464
36	adolescent.ab,kw,ti.	185 319
35	"infant*".ab,kw,ti.	507 470
34	preschool.ab,kw,ti.	32 328
33	"child*".ab,kw,ti.	1 930 724
32	"newborn*".ab,kw,ti.	208 967
31	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	145 596
30	DiAdresonF.ab,kw,ti.	0
29	Di Adreson F.ab,kw,ti.	2
28	Di-Adreson-F.ab,kw,ti.	2
27	predonine.ab,kw,ti.	70
26	predate.ab,kw,ti.	1 918
25	prednisolone.ab,kw,ti.	42 676
24	exp prednisolone/	136 363
23	5 or 12 or 22	42 071
22	13 or 18 or 19 or 20 or 21	3 251
21	14 and 17	472
20	14 and 16	2 338
19	14 and 15	690
18	Eosinophilic enteropathy.ab,kw,ti.	31
17	enteritis.ab,kw,ti.	13 232
16	"gastroenter*".ab,kw,ti.	97 493
15	gastritis.ab,kw,ti.	32 969
14	eosinophilic.ab,kw,ti.	48 438
13	exp eosinophilic enteritis/	359
12	8 and 11	16 638

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	3 or 9 or 10	3 551 077
10	"immun*".ab,kw,ti.	3 412 100
9	exp autoimmunity/	73 176
8	6 or 7	118 606
7	exp pancreatitis/	108 437
6	"pancreatit*".ab,kw,ti.	90 159
5	1 or 4	22 761
4	2 and 3	18 750
3	"autoimmun*".ab,kw,ti.	289 612
2	"hepatiti*".ab,kw,ti.	321 070
1	exp autoimmune hepatitis/	14 293

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#42	#23 and #31 and #41	11
#41	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	299 681
#40	(preschool):ti,ab,kw	41 369
#39	(adolescent):ti,ab,kw	138 144
#38	(child*):ti,ab,kw	173 932
#37	(infant*):ti,ab,kw	66 466
#36	(newborn*):ti,ab,kw	30 165
#35	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	109 543
#34	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	34 437
#33	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	60 484
#32	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	17 247
#31	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	9 433
#30	(DiAdresonF):ti,ab,kw	0
#29	(Di Adreson F):ti,ab,kw	1
#28	(Di-Adreson-F):ti,ab,kw	1
#27	(Predonine):ti,ab,kw	5
#26	(Predate):ti,ab,kw	24
#25	(Prednisolone):ti,ab,kw	7 573
#24	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	5 094
#23	#5 or #13 or #22	1 063
#22	#19 or #20 or #21	77
#21	#14 and #17	55
#20	#14 and #16	38
#19	#14 and #15	15
#18	(eosinophilic enteropathy):ti,ab,kw	1
#17	(gastroenter*):ti,ab,kw	6 419
#16	(gastritis):ti,ab,kw	2 817

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	(enteritis):ti,ab,kw	944
#14	(eosinophilic):ti,ab,kw	1 695
#13	#12 and #8	518
#12	#9 or #10 or #11	136 851
#11	(immun*):ti,ab,kw	134 396
#10	(autoimmun*):ti,ab,kw	5653
#9	MeSH descriptor: [Autoimmunity] explode all trees	89
#8	#6 or #7	5 061
#7	(pancreatit*):ti,ab,kw	5 061
#6	MeSH descriptor: [Pancreatitis] explode all trees	1 393
#5	#1 or #4	484
#4	#2 and #3	484
#3	(autoimmun*):ti,ab,kw	5 653
#2	(hepatiti*):ti,ab,kw	21 287
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	34

11.3. Schemat selekcji badań

