



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednizon

we wskazaniach:

**miastenia; zespół miasteniczny;
miopatia zapalna; neuropatia zapalna
(z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego)**

Takrolimus

we wskazaniach: miastenia

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.25.2019

Data ukończenia: 14 czerwca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Prednizon	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	8
3.2. Takrolimus	8
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności	12
3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	12
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	13
4. Źródła.....	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	16

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.29.2016, na podstawie którego zostały wydane: Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2016 z 18 lipca 2016 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej prednizon we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: miastenia, zespół miasteniczny, miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego) oraz Opinia Rady Przejrzystości nr 199/2016 z 18 lipca 2016 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej takrolimus we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: miastenia.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 3 i 4 czerwca 2019 roku przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- Pubmed (www.pubmed.gov)

Odnaleziono dwie wytyczne: japońskie wytyczne dotyczące leczenia miopatii z 2019 roku oraz międzynarodowy konsensus leczenia miastenii z 2016 roku. Poniżej w tabeli zamieszczone informacje dotyczące stosowania takrolimusu i prednizonu w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
JTD (Japonia) 2016	<p>Miopatie zapalne W leczeniu zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego zalecane są: azatiopryna, metotreksat, takrolimus, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid (siła rekomendacji: B). Pacjenci z zapaleniem wielomięśniowym i zapaleniem skórno-mięśniowym mogą być leczeni w 1 linii leczenia: metotreksatem, azatiopryną, takrolimusem lub cyklosporyną w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (siła rekomendacji: B). Spośród glikokortykosteroidów zalecane są głównie prednizon lub prednizon.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> (I) przegląd systematyczny lub metaanaliza badań RCT; (II) badanie RCT; (III) badanie z grupą kontrolną bez randomizacji; (IVa) badanie kohortowe; (IVb) badanie kliniczno-kontrolne i badanie przekrojowe; (V) studium przypadku i seria przypadków; (VI) opinia eksperta.</p> <p><i>Siła rekomendacji</i> (A) zdecydowanie rekomendowany ze względu na silne dowody naukowe; (B) zalecany do stosowania ze względu na dowody naukowe; (C1) może być zastosowany; (C2) nie powinien być stosowany ze względu na brak dowodów naukowych; (D) zalecenie niestosowania ze względu na dowody naukowe</p>
Międzynarodowe 2016	<p>Miastenia Leczenie objawowe i leczenie immunosupresyjne: Niesteroidowe immunosupresanty, które można zastosować to: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus. Pomimo brak badań RCT wspierających zastosowanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w miastenii, oba te leki są szeroko stosowane i są rekomendowane w kilku wytycznych klinicznych (opublikowanych przed 2016 r. – przyp. analit.). Pacjenci z przeciwciałami anty-MuSK (mięśniowa kinaza tyrozynowa): Wydaje się, że pacjenci dobrze odpowiadają na kortykosteroidy i immunosupresanty obniżające dawki steroidów. Zazwyczaj muszą przyjmować prednizon niezależnie od jednoczesnego leczenia lekami obniżającymi dawkę steroidów. Miastenia w czasie ciąży: Prednizon jest lekiem z wyboru.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Prednizon

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających prednizon w leczeniu miastenii, zespołu miastenicznego, miopatii zapalnej i neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.06.2019 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed) i Embase (via Ovid). Ze względu na brak możliwości zaimportowania abstraktów z bazy medycznej *The Cochrane Library* nie przeprowadzono wyszukiwania w tej bazie. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.05.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.29.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby z miastenią, zespołem miastenicznym, miopatią zapalną lub neuropatią zapalną (z wyłączeniem zespołu Guillana-Barry'ego).

Interwencja: prednizon.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań: metaanalizy badań RCT i CCT, badania RCT, badania CCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność kliniczną (*Benatar 2016*, w populacji pacjentów z miastenią oczną) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (*Barnett 2017* w populacji pacjentów z miastenią), oraz dodatkowo 1 badanie do analizy bezpieczeństwa (*Braz 2018* w populacji pacjentów z miastenią).

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Skuteczność kliniczna			
Benatar 2016 * <u>Źródło</u> finansowania: FDA Orphan Products Development;	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - podwójne zaślepienie, - okres obserwacji: 32 tyg. - interwencje: Grupa PRE: prednizon w początkowej dawce 10 mg/co drugi dzień, następnie zwiększana (dopuszczalna dawka w pierwszym etapie 40 mg/dzień) Grupa PLC: placebo - inne: pacjenci po niepowodzeniu leczenia pirydostygminą. W pierwszym etapie leczenia (16 tyg.) pacjentów randomizowano do grupy prednizonu lub placebo. Następnie w drugim etapie (16.tyg.) badania po 16 tyg. podwójnie zaślepionej terapii: - pacjentom z obu grup którzy nie uzyskali remisji objawów podawano prednizon w wysokiej dawce (60 mg/dzień); - pacjenci których objawy odpowiedziały na leczenie zawężano dawkę leku. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek ≥ 18 r.ż. - osłabienie ograniczone do mięśni zewnętrznych gałki ocznej, dźwigacza powieki, zamykanie się oka, z punktacją ≥ 1 w ocznym-QMG1 - przynajmniej jeden z następujących kombinacji nieprawidłowych wyników badań: (a) podwyższone miano przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, (b) nieprawidłowa powtarzalna stymulacja nerwów ($>10\%$ spadek po powolnej powtarzalnej stymulacji nerwów) dowolnej pary nerwowo-mięśniowej, (c) nieprawidłowy drganie w dowolnym mięśniu na elektromiografii pojedynczego włókna lub igły koncentrycznej, (d) dodatni test lodu i rezonans magnetyczny mózgu, który nie wykazuje patologii centralnego układu nerwowego naśladującego miastenię oczną, lub (e) pozytywny test Tensilon i MRI mózgu, które nie wykazują patologii ośrodkowego układu nerwowego naśladującej miastenię oczną - brak wcześniejszego leczenia pirydostygminą lub uporczywych objawów ocznych które ograniczają funkcjonowanie lub są kłopotliwe pomimo leczenia pirydostygminą - Chęć bycia randomizowanym do prednizonu lub placebo, jeśli objawy nie odpowiadają na pirydostygminę. - Możliwość zidentyfikowania lekarza pierwszego kontaktu, który pomoże w radzeniu sobie z powikłaniami medycznymi, które mogą powstać w wyniku leczenia steroidami - Zdolny do wyrażenia świadomej zgody i przestrzegania procedur badawczych <u>Liczba pacjentów</u> Grupa PRE: 6 Grupa PLC: 5	<u>Pierwszorzędowe:</u> Niepowodzenie leczenia definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie w osiągnięciu utrzymującego się minimalnego statusu manifestacji (ang. <i>Minimal manifestation state</i>, MMS), zdefiniowano jako utrzymująca się MMS przez 2 kolejne oceny osobiste w obrębie 4 tyg., - progresja do uogólnionej miastonii, klinicznie oceniana przez neurologa, obejmująca specyficzne dla MG manualne badanie mięśni i staranny wywiad w kierunku objawów oddechowych i polykania charakterystycznych dla MG - lub toksyczność prowadząca do dyskontynuacji leczenia do 16 tyg. <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do osiągnięcia utrzymującej się MMS • Zmiana punktacji ocznej QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) • Zmiana jakości życia od początku do 16 tyg. oceniana kwestionariuszem: <ul style="list-style-type: none"> ○ NEI-VFQ-25 (25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire) ○ 10 elementowym neuro-oftalmologicznym suplementem do NEI-VFQ-25, ○ 15-elementowej skali MG-QOL-15 (15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life Scale) • Zdarzenia niepożądane
Skuteczność praktyczna			
Barnett 2017 <u>Źródło</u> finansowania: American Academy of Neurology and American Brain Foundation	<ul style="list-style-type: none"> - jednośrodkowe - obserwacyjne - prospektywne Interwencje: Grupa PRED: prednizon w dawce ustalonej przez lekarza Grupa IVIg/PLEX: IVIg lub PLEX zgodnie z protokołem Grupa kontrolna: brak interwencji Pacjenci byli oceniani na początku, oraz po 3-4 tyg. po rozpoczęciu leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z MG (z kliniki Prosserman Family Neuromuscular Clinic, Toronto General Hospital, rekrutowani między czerwcem 2014 i czerwcem 2016), u których lekarz zdecydował o leczeniu prednizonem, zwiększeniu dawki prednizonu o $\geq 50\%$ albo przepisał immunoglobuliny IV (IVIg) lub zabieg wymiany osocza (ang. <i>Plasma exchange</i>). Do grupy kontrolnej włączano pacjentów który nie otrzymali interwencji, i mieli drugą wizytę po 3 tygodniach. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa PRED: 50 pacj. Grupa IVIg/PLEX: 45 pacj. Grupa kontrolna: 54 pacj.	Pacjentów oceniano w skalach oceny ciężkości choroby: <ul style="list-style-type: none"> • MGII Dodatkowo (porównanie ze skalą MGII): <ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia Gravis Composite (MGC), • Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS), • Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL). kwestionariusze jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> • NeuroQoL-fatigue short form (MG-QoL15) • EQ-5D-5L
* część informacji pochodzi ze str. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995722			
Skróty: IVIg – IV immunoglobuliny, MG – miastenia (ang. <i>Myasthenia gravis</i>), MGII – <i>Myasthenia Gravis Impairment Index</i> , MMS – minimalny status manifestacji (ang. <i>Minimal manifestation state</i>), PLEX – zabieg wymiany osocza, PRED – prednizon			

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna – badanie *Benatar 2016*

Faza podwójnie zaślepią badania

Żaden z pacjentów nie miał progresji do uogólnionej MG. Wszyscy pacjenci leczeni PLC (5 pacjentów) mieli niepowodzenie leczenia rozumiane jako nieosiągnięcie utrzymującego się MMS (minimalny status manifestacji; 95%CI: 48-100%), w porównaniu do grupy PRED gdzie był to 1 z 6 pacjentów (17%; 95%CI: 0-64%), $p=0,02$. Pacjenta z grupy PRED nie miał odpowiedzi na leczenie wycofano z badania w 16 tygodniu z powodu wcześniejszego zamknięcia badania.

W grupie leczonej prednizonem MMS osiągnęło: w 4 tygodniu 1 pacjent, w 8 tygodniu 2 pacjentów, w 12 tygodniu 1 pacjent oraz w 16 tygodniu 1 pacjent.

Mediana czasu do uzyskania utrzymującej się MMS wyniosła 14 tygodni. Mediana dawki prednizonu w czasie osiągnięcia MMS wyniosła 15 mg/dzień (zakres: 15-25 mg/dzień).

U osób z utrzymującą się odpowiedzią zmniejszono dawkę prednizonu sukcesywnie do dawki 10 mg/dzień (mediana; zakres: 10-15 mg/dzień) be nawrotu objawów.

Zaobserwowano lepszą odpowiedź na drugorzędowe punkty końcowe w grupie prednizonu niż w grupie placebo, jednak wyniki nie były istotne statystycznie).

Tabela 3. Punkty drugorzędowe na końcu leczenia podwójnie zaślepią (16 tyg.) badania *Benatar 2016*

Punkt końcowy	Prednizon	Placebo	Różnica (95% CI)	p
MG-QOL-15 score	-6,30	-2,50	-3,81 (-9,37 do 1,75)	0,15
NEI-VFQ-25 score	10,70	4,14	+6,56 (-2,59 do 15,71)	0,13
10-item supplement	15,28	-1,7	+16,98 (-9,22 do 43,17)	0,16
Ocular QMG score	-2,25	-0,05	-2,20 (-7,20 do 2,8)	0,37

Skale:
 MG-QOL-15 score – skala o zakresie 0 – 60 gdzie 0 jest stanem normlanym a redukcja punktów odzwierciedla poprawę
 NEI-VFQ-25 score oraz 10-item suplement - skala o zakresie 0 – 100 gdzie 100 jest stanem normlanym a wzrost punktów odzwierciedla poprawę
 Ocular QMG score - skala o zakresie 0 – 15 gdzie 0 jest stanem normlanym a redukcja punktów odzwierciedla poprawę

Faza otwarta z wysoką dawką prednizonu

Z grupy placebo 3 pacjentów przełączono do leczenia wysoką dawką prednizonu (60 mg/dzień) w szybkim obniżeniu dawki. Utrzymującą się MMS otrzymano u 2 pacjentów po 4 i 8 tygodniach. Pozostałych dwóch pacjentów z grupy placebo, 1 nie otrzymał leczenia badanym prednizonem, oraz 1 pacjenta wycofano z badania z powodu wcześniejszego zamknięcia badania.

Skuteczność praktyczna – badanie *Barnett 2017*

Pacjenci leczeni w porównaniu do kontroli mieli większą zmianę w skali MGII niż pacjenci z grupy kontrolnej (analiza kowariancji $p<0,001$). Domena oczna wykazała większą zmianę w grupie prednizonu niż grupa IVIg/PLEX (wielkość efektu: 0,67 oraz 0,13, analiza kowariancji $p=0,001$). W domenie ogólnej zmiany były większe w grupie IVIg/PLEX niż grupie prednizonu (wielkość efektu: 0,50 oraz 0,22, analiza kowariancji $p=0,07$).

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie między grupami w skali MGII, badanie *Barnett 2017*

Punkt końcowy	Grupa kontrolna N=54	PRED N=50		IVIg/PLEX N=45		Wszyscy leczeni pacjenci N=95	
	Zmiana	Zmiana	ES	Zmiana	ES	Zmiana	ES
Całkowity wynik	-0,6±5,3	-6,9 ± 10,3	0,37	-6,8 ± 13,2	0,37	-6,9 ± 11,8	0,97
Wynik domeny ocznej	-0,7±2,8	-4,7 ± 5,4	0,67	-1,5 ± 4,8	0,13	-3,1 ± 5,4	0,40
Wynik domeny ogólnej	0,1±4,2	-2,3 ± 7,4	0,22	-5,4 ± 10,6	0,50	-2,9 ± 6,7	0,28

ES – wielkość efektu między grupami (zmiana w gr. leczonej – zmiana kontroli/SD początkowe); IVIg – immunoglobuliny IV; PLEX – wymiana osocza.
 MGII – skala zawiera 22 pozycje ocenienie przez pacjenta i 6 ocenianych badaniem, zakres skali wynosi 0-84 pkt, gdzie wyższa punktacja oznacza poważniejsze dolegliwości. Skala może być podzielona na dwie domeny, ogólną (20 pozycji) i oczną (8 pozycji)

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu *Benatar 2016* nie było przerwania leczenia z powodu toksyczności leczenia. W grupie placebo wystąpiło 8 zdarzeń niepożądanych (biegunka, niepokój, bezsenność, zaburzenia przewodzenia, palpacje, tachykardia zatokowa, zawroty głowy, ból oka) natomiast w grupie prednizonu wystąpiły 22 zdarzenia niepożądane (po dwa zdarzenia: biegunka, mdłości, przybranie na wadze, obrzęk; pojedyncze zdarzenia: zaparcie, bębniaca, dysfagia, pobudzenie, skurcz powiek, niewyraźne widzenie, bóle głowy, zwiotczenie oczu, zwiotczenie twarzy, arytmia, zapalenie oskrzeli, upośledzona tolerancja glukozy, krwiak, bóle mięśniowe/skurcze). Raportowano 4 SAE, w tym 1 w grupie prednizonu oraz 3 w grupie placebo, żadne nie związane z leczeniem w badaniu.

W badaniu *Braz 2018* pacjenci z MG poddani korytkoterapii (N=80 pacj., średnia skumulowana dawka 38,123 mg) wykazywali niską BMD i zmienione poziomy markerów kostnych. Pacjenci z MG mieli znaczące zmniejszenie mineralnej gęstości kości (BMD) odcinka lędźwiowego, szyjki kości udowej i całego ciała w porównaniu z grupą kontrolną (N=62, dopasowani pod względem wieku i płci, zdrowi ludzie). Spośród pacjentów MG 14% miało osteoporozę w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i 2,5% w szyjce kości udowej. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z MG wykazywali niższe poziomy osteokalcyny, hormonu adrenokortykotropowego, hormonu przytarczyc, sklerostyny, TNF- α i DKK-1 oraz wyższych poziomów FGF-23, leptyny i IL-6. Wystąpiła istotna ujemna korelacja między skumulowaną dawką glikokortykosteroidów a, m.in. stężeniem wapnia w surowicy, czy BMD szyjki kości udowej.

3.2. Takrolimus

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających takrolimus w leczeniu miastenii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.06.2019 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed) i Embase (via Ovid). Ze względu na brak możliwości zaimportowania abstraktów z bazy medycznej *The Cochrane Library* nie przeprowadzono wyszukiwania w tej bazie. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.05.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.29.2016

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z miastenią.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań: metaanalizy badań RCT i CCT, badania RCT, badania CCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

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

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 meta-analizę badań RCT (Wang 2017), 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność kliniczną (Bao 2018) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (Zhao 2018).

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Skuteczność kliniczna			
Bao 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	- jednośrodkowe, - dwuramiennie, - bez randomizacji: - bez zaślepienia, - okres obserwacji: 24 tyg. Interwencje: Grupa A: takrolimus (początkowo 1,5 mg/dz., następnie 3 mg/dz.) + prednizon (średnio ca. 27 mg/dz.) Grupa B: prednizon (średnio ca. 27 mg/dz.) lub prednizon skojarzony z azatiopryną (1 mg/dz.)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z miastenią (brak szczegółowych kryteriów włączenia) <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 15 Grupa B: 30	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ocena nasilenia choroby w zmodyfikowanej skali MGFA-QMG, Ocena siły mięśniowej w skali MMT Ocena czynności dnia codziennego w skali ADL Ocena nużliwości mięśni, Ocena zaawansowania choroby w klasyfikacji Ossermana <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja dawek prednizonu <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Parametry immunologiczne (nie prezentowano wyników w niniejszym raporcie)
Skuteczność praktyczna			
Zhao 2018 <u>Źródło finansowania:</u> grant Guangzhou University of Chinese Medicine	- obserwacyjne - retrospektywne - kohortowe Interwencje: Grupa A: takrolimus (2 mg/dz.) + prednizon (5-15 mg, potem 40-60 mg/dz.) Grupa B: prednizon (5-15 mg, potem 40-60 mg/dz.) lub prednizon (5-15 mg, potem 40-60 mg/dz.) + azatiopryna (50-100 mg/dz. potem 2-3 mg/kg/dz. co 2 tyg.) lub prednizon (5-15 mg, potem 40-60 mg/dz.)+ cyklosporyna (50-100 mg/dz.)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z miastenią w stopniu III lub IV w klasyfikacji Ossermana, przyjęci do szpitala First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine pomiędzy styczniem 2011 a styczniem 2017 r., wiek: 18-70 lat diagnoza potwierdzona oceną miana przeciwciał anty-AChR <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 55 Grupa B: 69	<ul style="list-style-type: none"> Ocena czynności dnia codziennego w skali ADL Ocena zaawansowania choroby w klasyfikacji Ossermana status choroby w skali MGFA po leczeniu – MGFA PIS Hospitalizacje Kryzys miasteniczny Zgony bezpieczeństwo
<u>Skróty</u> AChR – ang. Acetylcholine receptor (receptor acetylocholinowy), ADL – ang. activities of daily living (czynności dnia codziennego), MMT – ang. manual muscle test (test oceny siły mięśniowej), MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America, PIS – ang. post-intervention status (status po leczeniu), QMG - Quantitative Myasthenia Gravis			

Tabela 6. Opis i wyniki przeglądu systematycznego Wang 2017.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2017</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grant Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning i The National Key Research and Development Program of China</p>	<p><u>Cel:</u> Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo takrolimusu w indukcji poprawy klinicznej i remisji w miasteni</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> PubMed (styczeń 1966 - kwiecień 2017), Embase (styczeń 1974 - kwiecień 2017)</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z miastenią</p> <p><u>Interwencja:</u> Takrolimus (TKR)</p> <p><u>Komparatory:</u> Placebo / inne immunosupresanty / terapia immunomodulacyjna + takrolimus</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> <i>I-rzędowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka glikokortykosteroidów <p><i>II-rzędowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia choroby w zmodyfikowanej skali MGFA-QMG, • ocena czynności dnia codziennego w skali ADL • liczba plazmaferez (metodą immunoadsorpcji) i wysokodawkowych terapii dożylnym metyloprednizolonem (HMP) • miano przeciwciał przeciw receptorom acetylocholin (AChR) • ocena siły mięśniowej w skali MMT <p><u>Metodyka:</u> Badania RCT lub CCT</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 3 RCT: Zhou 2017, Yoshikawa 2011, Nagane 2005. 2 CCT: Utsugisawa 2015, Ponseti 2007</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka glikokortykosteroidów (GC) <p>Czas leczenia: 6 mies., metaanaliza 2 RCT i 1 CCT, N=241 NS różnica w redukcja dawki GC pomiędzy grupą TKR a grupą kontrolną: SMD -1,95 [95%CI: -4,20; 0,30], p=0,09.</p> <p>Czas leczenia: 12 mies., metaanaliza 1 RCT i 2 CCT, N=521 NS różnica w redukcja dawki GC pomiędzy grupą TKR a grupą kontrolną: SMD -1,72 [95%CI: -4,21; 0,77], p=0,18.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali QMG (niższa punktacja oznacza poprawę) <p>Czas leczenia: 6 mies., metaanaliza 3 RCT, N=196. IS różnica w poprawie wyniku w skali QMG na korzyść grupy TKR: WMD -1,34 [95%CI: -2,46; -0,23], p=0,02.</p> <p>Czas leczenia: 12 mies., 1 RCT, N=442. NS różnica w poprawie wyniku w skali QMG: WMD 1,21 [95%CI: -1,14; 3,56], p=0,31.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali ADL (niższa punktacja oznacza poprawę) <p>Czas leczenia: 6 mies., metaanaliza 2 RCT, N=162. IS różnica w poprawie wyniku w skali ADL na korzyść grupy TKR: WMD -1,10 [95%CI: -1,84; -0,36], p=0,004.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena siły mięśniowej w skali MMT (niższa punktacja oznacza poprawę) <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba plazmaferez i HMP <p>IS różnica pod względem liczby wymaganych plazmaferez i terapii HMP na korzyść grupy TKR: MD -0,9 [95%CI: -1,72; -0,08], p=0,03.</p> <ul style="list-style-type: none"> • miano przeciwciał przeciw AChR <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane (ZN) zaobserwowano u 80 z 347 pacjentów (23%) leczonych takrolimusem. W badaniu Zhou 2017 zaobserwowano 38 ZN u 33 pacjentów i obejmowały one: infekcję górnych dróg oddechowych, miastenię, zapalenie nosogardła, biegunkę, infekcję dróg moczowych i cukrzycę. Ponadto ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: miastenię u 3 pacj., zapalenie płuc u 1 pacj., cukrzycę u 1 i duszności u 1. W badaniu Utsugisawa 2015 autorzy nie raportowali jakichkolwiek ZN. W badaniu Yoshikawa 2011, zaobserwowano 67 zdarzeń niepożądanych u 35 pacjentów. Najczęściej występowały: zapalenie nosogardła u 10 pacjentów, zapalenie górnych dróg oddechowych u 5 pacjentów, podwyższony poziom białek krwinek u 5, podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej u 4, glukozuria u 4, skurcze mięśni u 4. Ponadto poważne zdarzenia niepożądane w postaci zapalenia wyrostka robaczkowego oraz nagłej utraty słuchu zaobserwowano u 1 pacjenta. W badaniu Ponseti 2007 zaobserwowano 11 zdarzeń niepożądanych: hipercholesterolemia – 3 pacjentów, anemia - 2, biegunka - 2, dreszcze – 1, parestezje – 1, hiperglikemia – 1, hipomagnezemia – 1. W badaniu Nagane 2005 nie zaobserwowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych, jedynie</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>u 1 pacjenta stwierdzono podwyższony poziom kreatyniny w surowicy. W większości zdarzenia niepożądane leku takrolimus były łagodne i nie było potrzeby przerywania leczenia.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Niniejsza metaanaliza dowodzi, że terapia takrolimusem poprawia objawy kliniczne u pacjentów z miastenią.</p> <p>Ograniczone dowody pochodzące z badań RCT i CCT sugerują, że takrolimus wykazuje co prawda trend do redukcji dawek steroidów, ale bez istotności statystycznej. Niemniej jednak, takrolimus jest skuteczny w redukcji wyniku w skalach QMG i ADL w porównaniu do placebo po 6 miesiącach leczenia. Efekt ten potwierdza wyniki z badań obserwacyjnych, retrospektywnych i opinii ekspertów.</p>
<p><u>Skróty:</u> AChR – ang. acetylcholine receptor - receptor acetylocholinowy, ADL - ang. activities of daily living (czynności dnia codziennego), GC – ang. glucocorticosteroids (glikokortykosteroidy), HMP – ang. high-dose intravenous methylprednisolone (wysokodawkowa terapia dożylnym metyloprednizolonem), IS – istotna statystycznie, MMT - ang. manual muscle test (test oceny siły mięśniowej), NS – nieistotna statystycznie, QMG - Quantitative Myasthenia Gravis, TKR – takrolimus, ZN – zdarzenie niepożądane</p>			

3.2.3. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna – badanie Bao 2018

Zmiana wyniku w klasyfikacji Ossermana

W 24 tyg. w grupie takrolimusu, nastąpiła redukcja zaawansowania choroby w klasyfikacji Ossermana u 14 pacjentów (93,3%) o 1 lub więcej stopni. W grupie kontrolnej redukcja nastąpiła u 11 pacjentów (55%). Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$) po wykluczeniu 11 pacjentów z grupy kontrolnej ze stopniem 1.

Ocena nasilenia choroby w zmodyfikowanej skali MGFA-QMG

Po 24 tyg. w grupie takrolimusu redukcja wyniku w skali MGFA-QMG była wyższa niż w grupie kontrolnej i wyniosła średnio ok. 5,5 punktów, natomiast w grupie kontrolnej ok. 3,5 punktów. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$).

Ocena czynności dnia codziennego w skali ADL

Po 24 tyg. w grupie takrolimusu redukcja wyniku w skali ADL była wyższa niż w grupie kontrolnej i wyniosła średnio ok. 6 punktów, natomiast w grupie kontrolnej ok. 2 punkty. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$).

Ocena siły mięśniowej w skali MMT

Po 24 tyg. w grupie takrolimusu redukcja wyniku w skali MMT była wyższa niż w grupie kontrolnej i wyniosła średnio ok. 12 punktów, natomiast w grupie kontrolnej ok. 6 punktów. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$).

Ocena nużliwości mięśni

W grupie takrolimusu od 20 tygodnia, indeks oceniający nużliwość kończyn znacznie poprawił się w porównaniu do początku badania ($p < 0,05$), natomiast indeks oceniający nużliwość mięśnia opuszkowego (test oddechowy) znacznie poprawił się od 8 tygodnia ($p < 0,05$). Z kolei siła mięśni okoruchowych od 20 tygodnia w grupie takrolimusu nie różniła się istotnie statystycznie od tej w grupie kontrolnej ($p > 0,05$).

Redukcja dawki prednizonu

W grupie takrolimusu, 13 pacjentów było leczonych prednizonem w ramach terapii skojarzonej. Po 4 tygodniach, u 9 pacjentów (69,2%) zredukowano dawkę prednizon, a u wszystkich 13 pacjentów (100%) nastąpiła redukcja dawki prednizon lub jego odstawienie.

W grupie kontrolnej, 24 pacjentów przyjmowało prednizon do końca trwania badania, a u 3 z nich (12,5%) zredukowano dawkę prednizon po 4 tygodniach. Redukcja dawki pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$), a dawki podtrzymujące były niższe w grupie takrolimusu w porównaniu do grupy kontrolnej.

Skuteczność praktyczna – badanie Zhao 2018

W badaniu stwierdzono istotnie statystycznie niższy wynik w skali MG-ADL w grupie takrolimusu w porównaniu do grupy kontrolnej po okresie *follow-up*: 1,90 pkt. \pm 2,27 vs 2,97 pkt. \pm 2,78, $p = 0,029$.

Zmiana wyniku w skali MG-ADL pomiędzy początkiem badania a zakończeniem była istotnie statystycznie wyższa w grupie takrolimusu w porównaniu do grupy kontrolnej: -7,20 pkt. \pm 2,95 vs -5,52 pkt. \pm 2,91, $p = 0,003$.

Liczba hospitalizacji w grupie takrolimusu była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej: 74 (1,35 \pm 1,4) vs 141 (2,04 \pm 1,52), $p = 0,011$.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie: klasyfikacji Ossermana, statusu choroby wg MGFA, liczby kryzysów miastenicznych i liczby zgonów (po 4 w każdej z grup).

3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Prednizon

W badaniu Benatar 2016 nie było przerwania leczenia z powodu toksyczności leczenia. W grupie placebo wystąpiło 8 zdarzeń niepożądanych (biegunka, niepokój, bezsenność, zaburzenia przewodzenia, palpacje, tachykardia zatokowa, zawroty głowy, ból oka) natomiast w grupie prednizonu wystąpiły 22 zdarzenia niepożądane (u dwóch pacjentów: biegunka, mdłości, przybranie na wadze, obrzęk; pojedyncze przypadki: zaparcie, bębnica, dysfagia, pobudzenie, skurcz powiek, niewyraźne widzenie, bóle głowy, zwiotczenie oczu, zwiotczenie twarzy, arytmia, zapalenie oskrzeli, upośledzona tolerancja glukozy, krwiak, bóle mięśniowe/skurcze). Raportowano 4 SAE, w tym 1 w grupie prednizonu oraz 3 w grupie placebo, żadne nie związane z leczeniem w badaniu.

W badaniu Braz 2018 pacjenci z MG poddani kortykoterapii (N=80 pacj., średnia skumulowana dawka 38,123 mg) wykazywali niską BMD i zmienione poziomy markerów kostnych. Pacjenci z MG mieli znaczące zmniejszenie mineralnej gęstości kości (BMD) odcinka lędźwiowego, szyjki kości udowej i całego ciała w porównaniu z grupą kontrolną (N=62, dopasowani pod względem wieku i płci, zdrowi ludzie). Spośród pacjentów MG 14% miało osteoporozę w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i 2,5% w szyjce kości udowej. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z MG wykazywali niższe poziomy osteokalcyny, hormonu adrenokortykotropowego, hormonu przytarczyc, sklerostyny, TNF- α i DKK-1 oraz wyższych poziomów FGF-23, leptyny i IL-6. Wystąpiła istotna ujemna korelacja między skumulowaną dawką glikokortykosteroidów a, m.in. stężeniem wapnia w surowicy, czy BMD szyjki kości udowej.

Takrolimus

Wyniki z metaanalizy Wang 2017 zamieszczono w Tabeli 6. W badaniu obserwacyjnym Zhao 2018, działania niepożądane zaobserwowano u 19 pacjentów (34,55%) w grupie takrolimusu, ale nie było wśród nich działań ciężkich. Działania te obejmowały: infekcje dróg oddechowych (5 pacjentów), infekcje dróg moczowych (1 pacjent), półpasiec (1 pacjent), wysypkę (4 pacjentów), świąd skóry (2 pacjentów), utratę włosów (5 pacjentów), podwyższony poziom glukozy we krwi (1 pacjent) oraz podwyższone ciśnienie krwi (1 pacjent). Wszystkie działania niepożądane ustały w wyniku ich leczenia lub redukcji dawki takrolimusu. W badaniu Bao 2018 nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Prednizon

Do opracowania włączono 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność kliniczną (Benatar 2016, w populacji pacjentów z miastenią oczną) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (Barnett 2017 w populacji pacjentów z miastenią), oraz dodatkowo 1 badanie do analizy bezpieczeństwa (Braz 2018 w populacji pacjentów z miastenią). Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna.

W badaniu Benatar 2016 żaden z pacjentów nie miał progresji do uogólnionej MG. W grupie leczonej prednizonem 1 z 6 (17%) pacjentów miał niepowodzenie leczenia rozumiane jako nieosiągnięcie utrzymującego się MMS (minimalny status manifestacji; 95%CI: 0-64%), w porównaniu do grupy PLC wszyscy pacjenci mieli niepowodzenie leczenia (5 pacjentów; 95%CI: 48-100%), $p=0,02$. Mediana czasu do uzyskania utrzymującej się MMS wyniosła 14 tygodni. Zaobserwowano lepszą odpowiedź na drugorzędowe punkty końcowe w grupie prednizonu niż w grupie placebo, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

W badaniu Barnett 2017 pacjenci leczeni w porównaniu do kontroli mieli większą redukcję punktacji w skali MGII niż pacjenci z grupy kontrolnej (wyższa punktacja oznacza poważniejsze dolegliwości; analiza kowariancji $p<0,001$). Domena oczna wykazała większą redukcję w grupie prednizonu niż grupa IVIg/PLEX (wielkość efektu: 0,67 oraz 0,13, analiza kowariancji $p=0,001$). Natomiast w domenie ogólnej redukcja punktacji była większa w grupie IVIg/PLEX niż grupie prednizonu (wielkość efektu: 0,50 oraz 0,22, analiza kowariancji $p=0,07$).

Analiza bezpieczeństwa prednizonu w badaniu Benatar 2016 wykazała że nie raportowano przerwania leczenia z powodu toksyczności leczenia. W grupie placebo wystąpiło 8, a w grupie prednizonu wystąpiły 22 zdarzenia niepożądane. Raportowano 4 SAE, w tym 1 w grupie prednizonu oraz 3 w grupie placebo, żadne niezwiązane z leczeniem w badaniu. W badaniu Braz 2018 pacjenci z MG poddani kortykoterapii wykazywali niską gęstość mineralną kości i zmienione poziomy markerów kostnych.

Ograniczenia analizy klinicznej

- Do analizy w badaniu RCT Benatar 2016 włączono małą ilość pacjentów; badanie zostało wcześniej zamknięte.
- Głównym celem badania Barnett 2017 było zbadanie efektywności skali MGII w porównaniu do innych tego typu skal oceny ciężkości choroby i jakości życia.

Takrolimus

Do niniejszego opracowania włączono: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Wang 2017, badanie kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną takrolimusu - Bao 2018 oraz badanie obserwacyjne oceniające skuteczność praktyczną takrolimusu - Zhao 2018.

W metaanalizie Wang 2017, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: poprawy wyniku w skali QMG, poprawy wyniku w skali ADL oraz mniejszej liczby wykonanych plazmaferez i przeprowadzonych terapii wysokimi dawkami dożylnego metyloprednizolonu. W przypadku pozostałych punktów końcowych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu *Bao 2018*, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: redukcji zaawansowania choroby w klasyfikacji Ossermana, poprawy wyniku w skali MGFA-QMG, poprawy wyniku w skali ADL, poprawy wyniku w skali MMT, poprawy indeksu oceniającego nużliwość kończyn w porównaniu do początku badania, indeksu oceniającego nużliwość mięśnia opuszkowego (test oddechowy) od 8 tygodnia oraz redukcji dawki prednizonu.

W badaniu *Zhao 2018*, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: poprawy wyniku w skali MG-ADL oraz liczby hospitalizacji. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie: klasyfikacji Ossermana, statusu choroby wg MGFA, liczby kryzysów miastenicznych i liczby zgonów (po 4 w każdej z grup).

Analiza bezpieczeństwa takrolimusu w przeglądzie *Wang 2017* wykazała, że w większości przypadków zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg i nie było potrzeby przerywania leczenia. Z kolei w badaniu *Zhao 2018* autorzy stwierdzili, że wszystkie działania niepożądane ustały w wyniku ich leczenia lub redukcji dawki takrolimusu.

Ograniczenia analizy klinicznej

- W przeglądzie *Wang 2017*, meta-analizie poddawano badania o różnej metodyce, tj. agregowano wyniki z badań RCT i CCT.
- W przeglądzie *Wang 2017*, autorzy na potrzeby ujednoczenia czasu trwania leczenia z włączonych badań, uznawali 7 miesięczny czas leczenia jako 6-miesięczny.
- W badaniu *Bao 2018*, pacjenci w grupie kontrolnej byli w lepszej kondycji niż pacjenci w grupie badanej

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bao 2018** Bao J, Gao S, Weng Y, Zhu J, Ye H, Zhang X. Clinical efficacy of tacrolimus for treating myasthenia gravis and its influence on lymphocyte subsets Revue Neurologique / 2019;175(1-2):65-72. doi:10.1016/j.neurol.2018.01.377
- Barnett 2017** Barnett C et al. Myasthenia Gravis Impairment Index: Responsiveness, meaningful change, and relative efficiency. Neurology 2017, 89 (23): 2357-64
- Benatar 2016** Benatar M, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. Muscle Nerve 2016, 53 (3):363-9
- Braz 2018** Braz NFT, et al. Negative impact of high cumulative glucocorticoid dose on bone metabolism of patients with myasthenia gravis. Neurol Sci 2017, 38(8):1405-13
- Nagane 2005** Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y (2005). Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis—a randomized pilot study. Eur Neurol 53(3):146–150. doi:10.1159/000085833
- Ponseti 2007** Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Fort JM, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Buera M, Armengol M (2007) Post-thymectomy combined treatment of prednisone and tacrolimus versus prednisone alone for consolidation of complete stable remission in patients with myasthenia gravis: a non-randomized, non-controlled study. Curr Med Res Opin 23(6):1269–1278. doi:10.1185/030079907x188080
- Utsugisawa 2015** Utsugisawa K, Nagane Y, Imai T, Motomura M, Masuda M, Konno S, Suzuki S (2015) Treatment of myasthenia gravis patients with calcineurin inhibitors in Japan: a retrospective analysis of outcomes. Clin Exp Neuroimmunol 6(2):195–200. doi:10.1111/cen3.12188
- Yoshikawa 2011** Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M (2011) Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(9):970–977. doi:10.1136/jnnp-2011-300148
- Wang 2017** Wang L, Zhang S, Xi J, Li W, Zhou L, Lu J, Lu J, Zhang T, Zhao C. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology Nov 2017;264(11):2191-2200. doi:10.1007/s00415-017-8616-7
- Zhou 2017** Zhou L, Liu WB, Li HF, Zhang X, Shang HF, Zhang X, Bu BT, Deng H, Fang Q, Li JM, Zhang H, Song Z, Ou CY, Yan CZ, Liu T, Zhou HY, Bao JH, Lu JH, Shi HW, Zhao CB (2017) Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. Ther Adv Neurol Disord 10(9):315–325. doi:10.1177/1756285617721092
- Zhao 2017** Zhao LN, Liang Y, Fang XJ, Liu XM, Jiang QL, Wang SS, She SF, Cao M. Efficacy and safety of tacrolimus in Osserman grade III and Osserman grade IV Myasthenia Gravis Clinical Neurology and Neurosurgery / 2018;173((Liang, Fang, Liu, Cao) Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China):70-76. doi:10.1016/j.clineuro.2018.07.023

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AAN 2016** Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790. Epub 2016 Jun 29.
- JDA 2019** Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. Journal of Dermatology 2019; 46: e1–e18. doi: 10.1111/1346-8138.14604.

Pozostałe publikacje

- ChPL Advagraf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf (takrolimus)
- ChPL Encorton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton (prednizon)
- ChPL Envarsus** Charakterystyka Produktu Leczniczego Envarsus (takrolimus)
- ChPL Prograf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf (takrolimus)

5. Załączniki

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

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus								
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990051052	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	324,78	341,02	361,56	361,51	ryczałt	3,25
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	549,16	576,62	602,52	602,51	ryczałt	3,21
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	05909991192709	109,40	114,87	129,11	129,11	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	148,54	155,97	172,13	172,13	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	446,04	468,34	492,33	492,33	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	595,08	624,83	652,65	652,65	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991148713	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990447213	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990447312	549,15	576,61	602,51	602,51	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla substancji czynnej prednizon (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search (((("Prednisone"[Mesh]) OR prednisone[Title/Abstract])) AND (myasthenia[Title/Abstract] OR myopathy[Title/Abstract] OR myopathies[Title/Abstract] OR myasthenic[Title/Abstract] OR myositis[Title/Abstract] OR polyradiculoneuropathy[Title/Abstract] OR polyradiculoneuropathies[Title/Abstract] OR polyneuropathy[Title/Abstract] OR polyneuropathies[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/05/14 to 2019/07/06; English; Polish	115
#22	Search (((("Prednisone"[Mesh]) OR prednisone[Title/Abstract])) AND (myasthenia[Title/Abstract] OR myopathy[Title/Abstract] OR myopathies[Title/Abstract] OR myasthenic[Title/Abstract] OR myositis[Title/Abstract] OR polyradiculoneuropathy[Title/Abstract] OR polyradiculoneuropathies[Title/Abstract] OR polyneuropathy[Title/Abstract] OR polyneuropathies[Title/Abstract]))	1282
#21	Search myasthenia OR myopathy OR myopathies OR myasthenic OR myositis OR	237910

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	polyradiculoneuropathy OR polyradiculoneuropathies OR polyneuropathy OR polyneuropathies	
#19	Search ("Prednisone"[Mesh]) OR prednisone[Title/Abstract]	51691
#18	Search prednisone	51692
#17	Search "Prednisone"[Mesh]	38456

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla substancji czynnej prednizon (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp prednisone/	138647
2	prednisone.ab,kw,ti.	38963
3	1 or 2	142849
4	(myasthenia or myopathy or myopathies or myasthetic or myositis or polyradiculoneuropathy or polyradiculoneuropathies or polyneuropathy or polyneuropathies).ab,kw,ti.	71256
5	3 and 4	3935
6	limit 5 to ((english or polish) and (article or article in press) and last 4 years)	475
7	(trial or study or review).ab,kw,ti.	9614946
8	6 and 7	196

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla subst. czynnej takrolimus (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search (((("Tacrolimus"[Mesh]) OR tacrolimus[Title/Abstract])) AND myasthenia[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2016/05/14 to 2019/06/07; Polish; English	31
#22	Search (((("Tacrolimus"[Mesh]) OR tacrolimus[Title/Abstract])) AND myasthenia[Title/Abstract]	131
#21	Search myasthenia	17861
#19	Search ("Tacrolimus"[Mesh]) OR tacrolimus[Title/Abstract]	21525
#18	Search tacrolimus	23530
#17	Search "Tacrolimus"[Mesh]	15276

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla subst. czynnej takrolimus (data ostatniego wyszukiwania: 07.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tacrolimus/	74398
2	tacrolimus.ab,kw,ti.	30313
3	1 or 2	76181
4	myasthenia.ab,kw,ti.	14507
5	3 and 4	401
6	limit 5 to ((english or polish) and (article or article in press) and last 4 years)	78