



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Takrolimus
we wskazaniu: miastenia

Prednizon
we wskazaniach:
miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna;
neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport Nr: OT.434.29.2016

Warszawa, 8 lipca 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
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
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 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Problem decyzyjny	5
1.1. Informacje o zleceniu	5
1.2. Problem zdrowotny	5
1.3. Technologia oceniana i komparatory	7
1.3.1. Technologia oceniana – opis	7
1.3.2. Technologia oceniana – wcześniejsze oceny	8
1.3.3. Alternatywne technologie medyczne	9
2. Analiza kliniczna	10
2.1. Metodologia analizy klinicznej	10
2.2. Wyniki analizy klinicznej	10
3. Analiza wpływu na budżet	24
3.1. Oszacowanie populacji	24
3.2. Ocena kosztów	25
4. Piśmiennictwo	27
5. Załączniki	28
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28

1. Problem decyzyjny

1.1. Informacje o zleceniu

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU z dnia 01.04.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT (data wpływu 07.05.2016 r.) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem:

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

1.2. Problem zdrowotny

Choroby układu nerwowo-mięśniowego to stany, w których dochodzi do czynnościowego lub strukturalnego uszkodzenia jednostki ruchowej, na którą składają się: komórka rogu przedniego rdzenia kręgowego, jej wypustka-akson, wchodząca w skład nerwu obwodowego, złącze nerwowo-mięśniowe i komórka mięśniowa.

W tabeli poniżej przedstawiono przykłady chorób jednostki ruchowej w zależności od umiejscowienia uszkodzenia i jego etiologii.

Tabela 1. Przykłady chorób jednostki ruchowej

Miejsce uszkodzenia	Choroba uwarunkowana genetycznie	Choroba nabyta
komórka rogu przedniego rdzenia kręgowego	rdzeniowy zanik mięśni	choroba Heinego i Medina
nerw obwodowy	neuropatie dziedziczne	zespół Guillaina i Barrego
złącze nerwowo-mięśniowe	wrodzone zespoły misteniczne	miastenia
mięśnie	dystrofie mięśniowe	uszkodzenia toksyczne (np. polekowe)

Choroby złącza nerwowo-mięśniowego:

- 1) miastenia – nabyta choroba autoimmunologiczna, cechuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MUSK);
- 2) zespół Lamberta-Eatona (zespół miastetyczny) – choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego.

Leczenie

Miastenia – jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory cholinoesterazy (ChE) (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, dystygmina). Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.

Zespół miasteniczny – przede wszystkim leczenie przeciwnowotworowe (jeśli został wykryty nowotwór). Inhibitory ChE są mniej skuteczne niż w miastonii. Można zastosować glikokortykosteroidy, a w przypadkach niezwiązanych z nowotworem także inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu). W ciężkich przypadkach stosuje się wymianę osocza i IVIg.

Neuropatie (uszkodzenia nerwu obwodowego):

- 1) ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (zesp. Guillaina-Barrego) – nabyta choroba nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstająca z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych;
- 2) przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) – przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych;
- 3) neuropatie paranowotworowe – uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych nie związane z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe ani uciskiem przez mózg;
- 4) dziedziczne neuropatie ruchowo-czuciowe (choroba Charcota, Mariego i Tootha – CMT) – stanowią najczęstszą postać neuropatii dziedzicznych, mogą być spowodowane mutacjami różnych genów oraz wykazują różne sposoby dziedziczenia.

Leczenie

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna – rozpoczyna się od glikokortykosteroidów (prednizon 1-1,5 mg/kg). W zaostrzeniach wykonuje się wymianę osocza lub podaje IVIG, a w przypadkach o niepomyślnym przebiegu – azatioprynę lub cyklofosfamid.

Choroby mięśni (miopatie) stanowią dużą grupę chorób o różnorodnych przyczynach i patomechanizmach, których wspólną cechą jest zajęcie mięśni szkieletowych, powodujące ich niedowład i osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych. Osłabienie mięśni w przebiegu większości miopatii jest symetryczne i najsilniej wyrażone w mięśniach dosiębnych.

Do najczęściej występujących oraz istotnych klinicznie z powodu m.in. ryzyka poważnych powikłań czy możliwości skutecznego leczenia należą:

- 1) dystrofia mięśniowe (miopatie dystroficzne)
- 2) kanałopatie i zaburzenia transportu jonów
- 3) miopatie wrodzone
- 4) miopatie mitochondrialne
- 5) rozpad mięśni szkieletowych (rabdomioliza)
- 6) inne miopatie:
 - a. miopatie zapalne:
 - zapalenie wielomięśniowe (polymyositis)
 - zapalenie skóromięśniowe (dermatomyositis)
 - wtrętowe zapalenie mięśni (inclusion body myositis)
 - zapalenie mięśni towarzyszące chorobie nowotworowej
 - b. zakażenia mięśni (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze)
 - c. miopatie metaboliczne
 - d. miopatie endokrynne

Leczenie

Miopatie zapalne – podstawą leczenia miopatii zapalnych jest konwencjonalne, nieswoiste leczenie immunosupresyjne, z zastosowaniem kortykosteroidów, azatiopryny, metotreksatu, cyklofosfamidu oraz mykofenolatu mofetilu. Lekiem pierwszego rzutu jest prednizon. Zaleca się rozpoczęcie od dawki przynajmniej 1 mg/kg lub 60-80 mg prednizonu w jednorazowej dawce podawanej rano po śniadaniu, przez 3-4 tygodnie. W ciężkich przypadkach opcją jest rozpoczęcie leczenia od dożylnych wlewów metylprednizolonu 1 g na dobę przez 3-5 dni i kontynuacja leczenia doustnym prednizonem.

Źródło: Szczeklik 2014, Ryniewicz 2006

1.3. Technologia oceniana i komparatory

1.3.1. Technologia oceniana – opis

Takrolimus

Grupa terapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), co powoduje, że jest on kumulowany wewnątrzkomórkowo. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje jej działanie, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału komórek T i zapobiega w ten sposób transkrypcji odrębnego zbioru genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro. W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od pomocniczych komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 i γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Status refundacyjny

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną tacrolimus, refundowane w ocenianych wskazaniach znajdują się w grupie limitowej „139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – takrolimus”. Zakres wskazań on-label objętych refundacją obejmuje: „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”, natomiast wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę”

Tabela 2. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach – takrolimus

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	PO	WDŚ
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990051052	54,83	67,80	64,39	ryczałt	6,61
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	109,64	129,35	128,77	ryczałt	3,78
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	587,76	643,98	643,85	ryczałt	3,33
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	347,90	386,39	386,31	ryczałt	3,28
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	74,41	88,36	64,39	ryczałt	27,17
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	729,00	792,27	643,85	ryczałt	151,62
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571	140,40	161,65	128,77	ryczałt	36,08
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990447213	109,64	129,35	128,77	ryczałt	3,78
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990447312	587,76	643,98	643,85	ryczałt	3,33
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991148713	54,83	67,80	64,39	ryczałt	6,61
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	51,57	64,38	64,38	ryczałt	3,20
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	109,1	128,79	128,77	ryczałt	3,22
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	587,76	643,98	643,85	ryczałt	3,33
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	51,55	64,36	64,36	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	109,09	128,77	128,77	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	538,92	592,69	592,69	ryczałt	3,20

Prednizon

Grupa terapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB07

Mechanizm działania

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym.

Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zahamowanie lokalizacji makrofagów, zmniejszenie rozszerzalności oraz 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.

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 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.

Status refundacyjny

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną prednison, refundowane w ocenianych wskazaniach znajdują się w grupie limitowej „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison”. Zakres wskazań on-label objętych refundacją obejmuje: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, natomiast wskazania off-label objęte refundacją obejmują: „eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku”.

Tabela 3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach – prednizon

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

1.3.2. Technologia oceniana – wcześniejsze oceny

Takrolimus oraz prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne (DM/PM) był przedmiotem oceny Agencji w 2012 oraz 2014 roku.

W opinii Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją wybranych leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rada Przejrzystości uznała za zasadne „objęcie refundacją wskazanych w zleceniu leków stosowanych w chorobach neurologicznych (...), w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych”.

Dwa lata później w opinii Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone

w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rada Przejrzystości uznała „za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w wskazaniach miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne z wyjątkiem Zespołu Guillaina-Barrego, miopatie zapalne”. Rada Przejrzystości uznała również „za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu miastenia. Stosowanie takrolimusu powinno być ograniczone jedynie do przypadków o ciężkim przebiegu z udokumentowanym brakiem reakcji na leczenie pierwszego rzutu. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w leczeniu zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych”.

1.3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zalecanymi sposobami leczenia w przypadku zapalnych miopatii i neuropatii leczenie rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów (najczęściej prednizon). W przypadku miastenii leczenie rozpoczyna się od inhibitora ChE, a w przypadku braku poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne (najczęściej prednizon lub azatiopryna). W zespole miastenicznym stosuje się leczenie przeciwnowotworowe (jeśli wykryto nowotwór), glikokortykosteroidy, a w przypadkach niezwiązanych z nowotworem także inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenlan mofetylu).

Wobec powyższego jako komparatory w niniejszym raporcie przyjęto dla prednizonu w pierwszej kolejności inne glikokortykosteroidy, a w miastenii i zespole miastenicznym dodatkowo azatioprynę. Wobec małej ilości informacji dla takrolimusu jako komparatory przyjęto placebo (terapia dodana) oraz inne immunosupresanty.

2. Analiza kliniczna

2.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania baz wykonano 14.05.2016 r. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii oraz wskazań, a także typu badań.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Takrolimus

Populacja: pacjenci z miastenią;

Interwencja: takrolimus;

Komparator: inne leki immunosupresyjne (tj. glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan motefylu), placebo;

Punkty końcowe: przeżycie całkowite, jakość życia, profil bezpieczeństwa, objawy choroby;

Typ badań: badania kliniczne z randomizacją;

Inne: publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.

Prednizon

Populacja: pacjenci z miastenią lub zespołem miastenicznym, pacjenci z miopatią zapalną; pacjenci z neuropatią zapalną (z wyłączeniem zespołu Guillaina-Barrego);

Interwencja: prednizon / prednizolon;

Komparator: inne glikokortykosteroidy, azatiopryna (w miastonii);

Punkty końcowe: przeżycie całkowite, jakość życia, profil bezpieczeństwa, objawy choroby;

Typ badań: badania kliniczne z randomizacją;

Inne: publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.

2.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 4 badania, które spełniły predefiniowane kryteria selekcji:

- Bromberg 1997 – PRED vs AZA (miastenia)
- Shaik 2010 – PRED vs DEXA (przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna)
- Vlekkert 2010 – PRED vs DEXA (miopatie zapalne)
- Yoshikawa 2011 – TACR vs PLC (miastenia)

Do przeglądu nie zostały włączone m.in. następujące badania:

- Gajdos 1993 – brak porównania PRED z AZA, AZA została zastosowana jako lek umożliwiający obniżenie stosowanych dawek steroidów (ang. steroid-sparing)
- Nagane 2005 – brak porównania TACR z PLC

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka odnalezionych badań

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Shaik 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Prinses Beatrix Fonds, University of Amsterdam</p>	<p>Badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 40 mg/dz. przez 4 dni + placebo przez 24 kolejne dni, 6 cykli • Prednizon 60 mg/dz. przez 5 tygodni, następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez kolejne 27 tygodni (do 0 mg) <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z remisją bez leczenia w 52 tyg. (pierwszorzędowy PK) • Czas do osiągnięcia remisji • Odsetek nawrotów do 52 tyg., czas do nawrotu • Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 1 pkt. w skali niepełnosprawności INCAT • Odsetek pacjentów z poprawą ≥ 3 pkt. w Indeksie Mobilności Rivermead (RMI) • Zmiana siły uścisku (Vigrometer) • Zmiana w skalach: MRC (Medical Research Council), ISS (INCAT sensory sum score), ALDS (Academic Medical Center linear disability scale) • Zmiana w skali SF-36 • Profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 r. • Nowozdiagnozowana potwierdzona lub prawdopodobna przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna na podstawie ENMC • Objawy choroby uzasadniające podjęcie leczenia • Brak wcześniejszego leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroby które mogą wywoływać neuropatie (cukrzyca, paraproteinemia za wyjątkiem IgG o nieokreślonym znaczeniu, choroba tarczycy, niedobory wit. B1 lub B12, poważne zaburzenia hematologiczne, nerek lub wątroby) • Choroby które mogą prowadzić do obniżenia mobilności, poważnej niepełnosprawności, nagłej śmierci • Przeciwskazania do glikokortykosteroidów • Stosowanie leków które mogą wywoływać neuropatie • Liczba krwinek w PMR > 30/ml • Kobiety przed menopauzą, które nie stosują skutecznej antykoncepcji • Pacjenci z podostrą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (SIDP) lub motoryczną CIDP (brak objawów sensorycznych, brak nieprawidłowości w badaniach elektrostymulacyjnych). <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon: 24 • Prednizon: 16
<p>Vlekkert 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Prinses Beatrix Fonds</p>	<p>Badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 40 mg/dz. przez 4 dni + placebo przez 24 kolejne dni, 6 cykli • Prednizon 70 mg/dz. (<70 kg) / 90 mg/dz. (≥ 70 kg) przez 4 tygodnie, następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez kolejne 44 lub 52 tygodnie (w zależności od dawki) <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 mies.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Złożony wynik pozytywnych punktów końcowych w 18 mies. lub przy przerwaniu badania (pierwszorzędowy PK) • Czas do remisji i nawrotu (pierwszorzędowy PK) • Niepowodzenie leczenia • Aktywność kinazy kreatynowej w surowicy • Wynik w skali Rankin • Wynik w skali MRC • Ocena bólu (skala VAS, występowanie bólu) • Dysfagia, zmiany skórne (w zapaleniu skórno-mięśniowym) • Bóle stawów lub objaw Raynaud • Wynik w skali NSS (Neuromuscular Symptom Score) • Zmiana w skali SF-36 • Profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 rok trwania symetrycznego osłabienia mięśni proksymalnych • Jeden z zestawów kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi (powyżej 2 x GGN) oraz śródmięśniowe nacieki jednojądrzaste otaczające i wnikające we włókna mięśniowe które nie uległy martwicy b) charakterystyczne nieprawidłowości skórne (objaw Gottrona lub rumień heliotropowy) lub zanik okołopęczkowy w połączeniu z naciekami komórek jednojądrzastych wokół naczyń lub w omięsnej c) wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi oraz nacieki komórek jednojądrzastych wokół naczyń lub w omięsnej bez objawów zgodnych z diagnozą zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek < 18 r. • Osłabienie mięśni proksymalnych w wywiadzie rodzinnym • ≥ 3 wakuole z zasadochłonnymi ziarnistościami wokół nich na 1000 włókien mięśniowych • Gwałtowny wzrost i spontaniczny spadek aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi • Przeciwskazania do glikokortykosteroidów • Planowana ciąża • Stosowanie > 20 mg/dz. prednizonu lub innych leków immunosupresyjnych / immunomodulujących <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon: 30 • Prednizon: 32

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Bromberg 1997</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myasthenia Gravis Foundation, Inc.</p>	<p>Badanie z randomizacją, jednoośrodkowe</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Azatiopryna 50 mg/dz. zwiększane przez ki ka tygodni o 2,5 mg/kg/dz. (zmniejszane jeśli WBC < 4,0) Prednizon 60 mg/dz. przez 6 tygodni, następnie stopniowe zmniejszanie dawki do 20 mg co drugi dzień (jeśli tolerowane) <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmodyfikowana Skala Rankin Ocena siły i funkcji mięśni Średni spadek na powtarzaną stymulację 2 do 5 głównych nerwów motorycznych (strzałkowy, piszczelowy, łokciowy, pośrodkowy, twarzowy, kręgowy) Profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza MG (noworozpoznana lub ustalona) Brak wcześniejszego leczenia lekami immunomodulującymi <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bd <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Azatiopryna: 5 Prednizon: 5
<p>Yoshikawa 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma</p>	<p>Badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Takrolimus 3 mg/dz. + GKS Placebo + GKS <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tyg.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia dawka prednizonu w 12-tyg. (pierwszorzędowy PK) Średnia dawka prednizonu w innych punktach czasowych Sumaryczna dawka prednizonu Odsetek pacjentów u których osiągnięto $\geq 75\%$ zmniejszenie dawki QMG MG-ADL Profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza MG na podstawie japońskiego ministerstwa zdrowia (kryteria obejmują historię, objawy, ≥ 1 pozytywny wynik badania laboratoryjnego (badanie ENG Harvey-Masland'a, test edrofonium, przeciwciała AChR) Klasyfikacja MGFA Terapia kortykosteroidami Kryteria dodatkowe: Wiek ≥ 16 r.ż. oraz < 65 r.ż. Prednizon w dawkach 10-20 mg/dz. przez 4 tygodnie przed badaniem, zmienność dawki do 2,5 mg/dz. w ciągu 12 tygodni przed badaniem Pirydostrygmina w dawkach ≤ 180 mg/dz. lub ambenonium w dawkach ≤ 15 mg/dz. Stan 'minimal manifestations' (MM) na podstawie klasyfikacji MGFA <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie w ciągu 12 tygodni przed badaniem za pomocą: dożylnych steroidów (pulsed therapy), plazmafereza, leki immunosupresyjne inne niż sterydy, radioterapia, dożylna immunoglobulina, Wcześniejsze stosowanie takrolimusu Tymektomia w ciągu 24 tygodni przed podaniem leku Grasiczak wymagający operacji Kobiety w ciąży, laktacja, rozważające ciążę Decyzja klinicysty <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Takrolimus: 40 Placebo: 40

Poniżej przedstawiono opis wybranych skal używanych w odnalezionych badaniach.

Tabela 5. Opis wybranych skal i kwestionariuszy

Skala / kwestionariusz	Opis skali / kwestionariusza
Klasyfikacja Ossermana	Klasyfikacja Ossermana dotyczy oceny zaawansowania miastonii. Objawy opisywane są następującą punktacją: 0 – brak objawów, 1 – objawy oczne, 2 – miastenia uogólniona łagodna, 3 – miastenia uogólniona umiarkowana, 4 – miastenia uogólniona ciężka lub niewydolność oddechowa.
Skala VAS (Visual Analogue Scale)	Ocena stopnia nasilenia symptomów przez pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej

Skala / kwestionariusz	Opis skali / kwastionariusza
Zmodyfikowana skala Rankin	Ocena nasilenia niesprawności: 0 = brak objawów; 1 = objawy nieobniżające sprawności i niewpływające na tryb życia; 2 = niewie ka niesprawność prowadząca do ograniczeń w trybie życia, ale niemająca wpływu na samodzielne funkcjonowanie; 3 = znaczna niesprawność mająca wpływ na tryb życia i uniemożliwiająca całkowicie samodzielną egzystencję; 4 = silna niesprawność uniemożliwiająca samodzielną egzystencję, ale niewymagająca ciągłej obserwacji; 5 = całkowita niesprawność i niesamodzielność, pacjent wymaga ciągłej uwagi
Skala niepełnosprawności INCAT	Ocena stopnia niesprawności oparta jest na serii pytań zadawanych pacjentowi przez lekarza. Wyn k dotyczący stopnia sprawności kończyn górnych mieści się w granicy od 0 do 5, w zależności od tego jak pacjent ocenia 4 następujące czynności: zapinanie wszystkich guzików oraz zamków, mycie lub czesanie włosów, przekręcanie klucza w zamku, korzystanie z drobnych monet. Wynik dotyczący stopnia sprawności kończyn dolnych również mieści się w granicy od 0 do 5, przy czym oceniana jest zdolność do poruszania się i ewentualna konieczność korzystania z dodatkowych pomocy. Ostateczny wynik w skali INCAT otrzymuje się po zsumowaniu obu wyników.
Skala sensoryczna INCAT (ISS)	Wynik całkowity jest sumą następujących elementów: ocena czucia bólu w kończynie górnej (0-4), ocena czucia bólu w kończynie dolnej (0-4), ocena czucia wibracji w kończynie górnej (0-4), ocena czucia wibracji w kończynie dolnej (0-4), ocenę dyskrymnacji czuciowej (0-4). Wynik ISS zawiera się od 0 (czucie normalne) to 20 (największy deficyt sensoryczny).
Skala MRC (Medical Research Council)	Skala oceny siły mięśniowej, gdzie siłę ocenia się od 0 do 5, gdzie 5 to siła prawidłowa (5 pkt.), natomiast 0 to brak skurczu mięśni (0 pkt.). Wyn k prezentowany jest jako suma wszystkich ocenianych grup mięśniowych.
Indeks Mobilności Rivermead (RMI)	Skala ruchowo-czynnościowa, gdzie ocenie przede wszystkim podlega mobilność i lokomocja, typu: zmiany pozycji, transfery, chód, chód po schodach. Zawiera 15 pozycji o wzrastającej trudności. Pozycje oceniane są w skali 0/1, gdzie 0 oznacza iż pacjent nie może wykonać czynności, natomiast 1 oznacza że pacjent może wykonać daną czynność. Wyn k liczony jest jako suma wszystkich elementów.
Kwestionariusz SF-36	Kwestionariusz SF-36 jest narzędziem do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (ang. physical functioning, PF), ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physical, RP), dolegliwości bólowe (ang. bodily pain, BP), ogólne poczucie zdrowia (ang. general health, GH), witalność (ang. Vitality, VT), funkcjonowanie społeczne (ang. social functioning, SF), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional, RE), poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health, MH). Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego PHS (ang. Physical Health Summary) liczone, jako średnia PF, RP, BP i GH oraz zdrowia psychicznego MHS (ang. Mental Health Summary) – średnia z skal VT, SF, RE i MH. Po przeliczeniu punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.
Skala ALDS (Academic Medical Center (AMC) Linear Disability Score)	Skala ALDS składa się z 77 pytań, które obejmują szeroki zakres czynności od jedzenia po lekkie prace domowe czy bieganie i podróżowanie. Ocena polega na wskazaniu czy dana czynność jest wykonalna w obecnej chwili, przy czym możliwe odpowiedzi to: nie mogę wykonać czynności, mogę wykonać czynność (z problemami lub bez problemów), nie dotyczy (w przypadku gdy pacjent nie wykonuje / wykonywał danej czynności). Nie jest konieczna ocena wszystkich 77 pytań, średnio potrzeba ocenić ok. 20 pytań w celu określenia poziomu sprawności. Odpowiedzi są transformowane do skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza zgon, natomiast 100 oznacza najwyższą możliwą sprawność.
Skala NSS (Neuromuscular Symptom Score)	Skala ocenia 20 czynności, które dotyczą funkcji określonych grup mięśniowych, m.in. wstawanie, obracanie się w łóżku, zmęczenie po wysiłku, unoszenie rąk/nóg, pisanie, ubieranie się. Każda czynność oceniana jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza znaczące upośledzenie czynności, natomiast 3 oznacza brak upośledzenia czynności. Wynik jest sumą wszystkich punktów (0-60).
Skala QMG (Quantitative Myasthenia Gravis)	System oceny punktowej objawów klinicznych oddający stopień ciężkości choroby. Składa się z 13 objawów punktowanych od 0 do 3, gdzie 3 punkty oznaczają największe nasilenie objawu. Ocenie podlegają: unoszenie rąk/nóg, %FVC, widzenie, mówienie, przełykanie, pozycja głowy, siła uścisku, sprawność mięśni twarzy.
Skala MG-ADL (MG activities of daily living)	Skala używana w celu oceny możliwości wykonywania codziennych czynności, tj. mówienie, przeżuwanie, przełykanie, oddychanie, szczotkowanie zębów / czesanie włosów, wstawanie z krzesła. Dodatkowo ocenie podlega podwójne widzenie oraz opadanie powiek. Każdy z 8 elementów jest oceniany w skali od 0 do 3, gdzie 3 punkty oznaczają największe upośledzenie.

PrednizonMiastenia (Bromberg 1997)

Do badania włączono 10 pacjentów (5 pacjentów w grupie azatiopryny, 5 pacjentów w grupie prednizonu). Charakterystyka początkowa pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów – badanie Bromberg 1997

Pacjent	Płeć	Wiek (diagnoza)	Wiek (badanie)	Klasyfikacja Osserman'a	Status AChR	Tymektomia (lat wstecz)
Azatiopryna (średnia)	–	48	54	2,2	–	–
Pacjent A1	K	41	44	2	1	TAK (2 lata)
Pacjent A2	K	25	44	2	1	TAK (16 lat)
Pacjent A3	M	73	74	2	1	NIE
Pacjent A4	M	64	64	3	1	NIE
Pacjent A5	K	35	44	3	1	NIE
Prednizon (średnia)	–	42	43	2,6	–	–
Pacjent P1	K	43	46	4	1	TAK (2 lata)
Pacjent P2	M	45	45	2	1	NIE
Pacjent P3	M	73	73	2	1	NIE
Pacjent P4	M	21	22	3	1	NIE
Pacjent P5	K	26	29	2	1	TAK (2 lata)

U dwóch pacjentów (A2, A4) wystąpiły niepożądane reakcje systemowe w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia azatiopryną. Objawy obejmowały: wysoką gorączkę, nudności, wymioty, bóle stawów, które ustąpiły po przerwaniu leczenia azatiopryną. U tych pacjentów stwierdzono nieskuteczność leczenia z powodu reakcji idiosynkratycznych i rozpoczęto leczenie prednizonem.

Skuteczność

Tabela 7. Skuteczność kliniczna – badanie Bromberg 1997

Pacjent	Ocena siły i funkcji mięśni 0 ⇒ 52 tyg.	Zmodyfikowana skala Rankin 0 ⇒ 52 tyg.	Średni spadek [%] 0 ⇒ 52 tyg.
Azatiopryna			
A1	0,54 ⇒ 0,67	4 ⇒ 3	21 ⇒ 21 (36 tyg.)
A2	0,92 ⇒ p.lecz.	3 ⇒ p.lecz.	16 ⇒ p.lecz.
A3	0,83 ⇒ 0,73	2 ⇒ 2	6 ⇒ 2
A4	0,76 ⇒ p.lecz.	3 ⇒ p.lecz.	15 ⇒ p.lecz.
A5	0,83 ⇒ 0,63	4 ⇒ 4	12 ⇒ 2
Prednizon			
P1	0,56 ⇒ 1,00	3 ⇒ 1	24 ⇒ 0
P2	0,73 ⇒ 1,00	3 ⇒ 1	10 ⇒ 0
P3	0,70 ⇒ 0,90	2 ⇒ 1	12 ⇒ 3
P4	0,88 ⇒ 0,63	3 ⇒ 4	10 ⇒ 23
P5	0,80 ⇒ 1,00	3 ⇒ 1	4 ⇒ 4
Azatiopryna → Prednizon			
A1⇒P	0,61 ⇒ 0,87	3 ⇒ 1	23 ⇒ 3
A2⇒P	0,57 ⇒ 0,92 (42 tyg.)	3 ⇒ 1 (42 tyg.)	10 ⇒ 6 (42 tyg.)
A4⇒P	0,70 ⇒ 1,00	3 ⇒ 1	14 (4 tyg.) ⇒ 2
A5⇒P	0,37 ⇒ 0,68	3 ⇒ 2	2 ⇒ bd.

* p.lecz – przerwanie leczenia

Według autorów badania spośród 3 pacjentów leczonych azatiopryną przez okres jednego roku, u 2 (A1, A5) pacjentów nie zaobserwowano poprawy klinicznej ani ilościowej (ang. quantitative), a w związku z faktem, iż pozostawali upośledzeni czynnościowo z powodu miastenii, zakończono leczenie azatiopryną i rozpoczęto u nich leczenie prednizonem. U trzeciego pacjenta (A3) objawy były łagodne, więc kontynuował leczenie azatiopryną po upływie roku.

U 4 spośród 5 pacjentów leczonych prednizonem obserwowano poprawę kliniczną i ilościową (P1,2,3,5). U jednego z pacjentów (P4) występowały poważne zaostrzenia choroby, tylko częściowo reagujące na zwiększanie dawek prednizonu lub dodatkowe sposoby leczenia.

U pacjentów z grupy azatiopryny, u których z powodu idiosynkratycznych rozpoczęto leczenie prednizonem (A2, A4) uzyskano poprawę. U kolejnych dwóch pacjentów którzy rozpoczęli leczenie prednizonem po roku leczeni azatiopryną uzyskano dalszą znaczną poprawę ich stanu.

Bezpieczeństwo

W grupie azatiopryny, poza wystąpieniem reakcji idiosynkratycznych u dwóch pacjentów, nie obserwowano istotnych (ang. noteworthy) zdarzeń niepożądanych. W grupie prednizonu zdarzenia niepożądane były łagodne i żaden z pacjentów nie musiał przerywać leczenia. Ogólnie najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały: wzrost masy ciała (7 pacjentów), hiperglikemia (5 pacjentów), bezsenność (2 pacjentów).

Neuropatie zapalne (Shaik 2010)

Do badania włączono 41 pacjentów (24 pacjentów w grupie deksametazonu, 17 w grupie prednizonu). Jeden pacjent z grupy prednizonu został wykluczony z badania dzień po randomizacji w związku z szybką progresją choroby i zmianą diagnozy. Pacjent ten został wykluczony z dalszych analiz przez autorów badania.

Charakterystyka początkowa pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów – badanie Shaik 2010

Parametr *	Deksametazon (n=24)	Prednizon (n=16)
Mężczyźni	18 (75%)	10 (63%)
Wiek, lata	59,9 (25,8 – 80,2)	60,8 (25,3 – 87,7)
Czas trwania choroby, miesiące	13,5 (5,3 – 28,5) [^]	8,5 (6,0 – 15,0) [^]
INCAT	4,0 (2,0 – 9,0)	3,0 (2,0 – 8,0)
RMI	12,0 (8,0 – 13,0) [^]	12,5 (9,5 – 13,0) [^]
MRC (maks. 60)	50 (42 – 57)	50 (35 – 59)
Siła uścisku, kPa	56,5 (30,3)	41,3 (27,3)
ISS	8,5 (1,0 – 15,0)	9,0 (0,0 – 17,0)
ALDS	69,9 (16,1)	63,2 (21,2)
SF-36	33,5 (9,3)	31,7 (7,3)
Masa ciała, kg	81,9 (13,5)	84,4 (8,9)
Ciśnienie krwi, mm Hg		
skurczowe	135 (14)	148 (24)
rozkurczowe	85 (8)	89 (15)
BMD (kręgi lędźwiowy)		
T score	-0,1 (-1,4 – 1,2) [^]	-0,2 (-0,9 – 1,1) [^]
Z score	0,3 (-0,7 – 1,5) [^]	0,3 (-0,4 – 1,2) [^]
Glukoza we krwi, mmol/L	5,7 (1,3)	5,2 (1,1)

* dane podane jako n (%), średnia (SD), mediana (zakres) o ile nie wskazano inaczej [^] mediana (IQR)

Skuteczność kliniczna

Tabela 9. Skuteczność kliniczna, pierwszorzędowy PK (remisja) – badanie Shaik 2010

Punkt końcowy	Deksametazon (n=24)	Prednizon (n=16)	OR (95% CI)
Remisja, n (%)	10 (42%)	6 (38%)	1,19 (0,3; 4,4)
Brak remisji, n	14	10	nd
pogorszenie	7	8	
brak zmiany	4	2	
poprawa	3	0	

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (remisja) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami, OR = 1,19 (95%CI: 0,3; 4,4). Dodatkowych 2 pacjentów z grupy prednizonu osiągnęło remisję, ale odnotowano u nich nawrót (odpowiednio w 8 oraz 16 tygodniu) przed 12 miesiącem obserwacji, w związku z czym zostali oni opisani jako „brak remisji”.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna, zmienne ciągłe – badanie Shaik 2010

Punkt końcowy	Deksametazon		Prednizon		p*
	MD (95% CI)	N	MD (95% CI)	N	
INCAT	1,46 (0,3 – 2,6)	24	0,1 (-1,2 – 1,4)	16	0,19
RMI	1,6 (0,5 – 3,7)	24	0,2 (-2,3 – 2,3)	16	0,26
Siła ucisku, kPa	8,1 (-4,4 – 20,5)	23	13,4 (-6,1 – 32,9)	15	0,61
MRC	4,0 (1,3 – 6,7)	23	1,6 (-1,8 – 4,9)	16	0,24
ISS	2,2 (0,6 – 3,7)	20	1,4 (-1,1 – 3,9)	16	0,60
ALDS	13,5 (5,4 – 18)	23	16,9 (7,7 – 21,5)	14	0,69
SF-36	7,4 (2 – 12,7)	22	4,5 (-2,2 – 11,1)	16	0,47
Masa ciała, kg	-0,38 (-1,7 – 2,4)	24	1,4 (-1,5 – 4,4)	16	0,28
Ciśnienie krwi, mm Hg					
skurczowe	3 (-1 – 7)	24	-5 (-15 – 5)	16	0,08
rozkurczowe	-1 (-4 – 2)		-4 (-8 – 1)		0,29
BMD (kręgi lędźwiowy)					
T score	-0,6 (-2,5 – 1,3)	11	0,0 (-0,9 – 0,9)	4	0,63
Z score	-0,5 (-2,2 – 1,2)		-0,1 (-0,8 – 0,6)		0,74
Glukoza we krwi (mmol/L)	-0,3 (-0,8 – 0,2)	22	1,6 (-0,8 – 4,0)	16	0,08

* obliczone przez autorów badania za pomocą testu t dla prób niezależnych lub testu U Manna-Whitneya, gdzie zasadne

W zakresie pozostałych punktów końcowych (zmienne ciągłe) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna, zmienne dychotomiczne – badanie Shaik 2010

Punkt końcowy	Deksametazon, n/N (%)	Prednizon, n/N (%)	OR (95%CI)*
Nawroty w ciągu 12 mies.	0/24 (0)	2/16 (13)	bd [^]
Poprawa INCAT o \geq 1 pkt.	13/24 (54)	7/16 (44)	1,5 (0,4; 5,4)
Poprawa RMI o \geq 3 pkt.	9/24 (38)	3/16 (19)	2,6 (0,6; 11,7)
Trwała poprawa*	13/24 (54)	6/16 (38)	1,97 (0,5; 7,2)

* analiza post-hoc (poprawa INCAT)

[^] OR = 0,12 (95%CI: 0,01; 2,64), obliczenia analityków Agencji

Pacjenci z grupy deksametazonu częściej niż pacjenci z grupy prednizonu osiągnęli poprawę w skali INCAT (\geq 1 pkt.) oraz RMI (\geq 3 pkt.), jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna, zmienne typu „czas do zdarzenia” – badanie Shaik 2010

Punkt końcowy	Deksametazon (N=24)	Prednizonon (N=16)	p [^]
Czas do remisji (tyg.)*	20 (12,4; 27,6)	39 (29,9; 48,1)	0,057
Czas do poprawy INCAT (tyg)*	17 (13,8; 20,2)	39 (29,9; 48,1)	0,036

[^] test Breslowa-Gehana * dane podane jako mediana (95% CI)

Pacjenci z grupy deksametazonu osiągnęli remisję szybciej niż pacjenci z grupy prednizononu (odpowiednio 20 i 39 tyg.). Podobnie czas do poprawy w skali INCAT był krótszy w grupie deksametazonu (17 vs 39 tyg.).

Bezpieczeństwo

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa – badanie Shaik 2010

Zdarzenie niepożądane	Deksametazon (n=24)		Prednizonon (n=16)		p*
	Leczenie	Follow-up	Leczenie	Follow-up	
Bezsennaść					
Niegroźne	6 (25%)	2 (8%)	10 (63%)	2 (13%)	0,02
Poważne	3 (13%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	
Zmiany nastroju					
Niegroźne	9 (38%)	4 (17%)	11 (69%)	1 (6%)	0,24
Poważne	1 (4%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	
Zwiększony apetyt					
Niegroźne	8 (33%)	3 (13%)	3 (19%)	1 (6%)	0,95
Poważne	1 (4%)	0 (0%)	5 (31%)	0 (0%)	
Wzrost wagi					
1–3 kg	9 (38%)	3 (13%)	3 (19%)	3 (19%)	0,33
> 3 kg	1 (4%)	1 (4%)	6 (38%)	6 (38%)	
Twarz Cushinga (księżycowata)					
Niegroźne	6 (25%)	2 (8%)	8 (50%)	3 (19%)	0,01
Poważne	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	
Niestrawność lub zgaga					
Niegroźne	5 (21%)	1 (4%)	6 (38%)	2 (13%)	0,48
Poważne	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trądzik					
Niegroźne	3 (13%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	1,00
Poważne	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zakażenia					
Niegroźne	6 (25%)	3 (13%)	2 (13%)	0 (0%)	0,26
Poważne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Opóźnienie gojenia się ran					
Niegroźne	1 (4%)	3 (13%)	3 (19%)	0 (0%)	1,00
Poważne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zmniejszenie grubości skóry					
Niegroźne	2 (8%)	2 (8%)	3 (19%)	0 (0%)	1,00
Poważne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nadciśnienie					
Łagodne	2 (8%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,71
Umiarkowane	1 (4%)	1 (4%)	2 (13%)	2 (13%)	
Cukrzyca [^]	1 (4%)	0 (0%)	3 (19%)	2 (13%)	0,28
Inne	7 (29%)	1 (4%)	6 (38%)	1 (6%)	1,00

* obliczone przez autorów badania – pacjenci u których wystąpiło zdarzenie (niezależnie od ciężkości) w okresie leczenia lub follow-up

[^] z uwzględnieniem IGT (stan przedcukrzycowy, ang. impaired glucose tolerance)

Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obydwu grupach. W grupie pacjentów leczonych prednizolonem częściej występowały bezsenność oraz twarz księżycowata (Cushinga). W grupie deksametazonu jeden z pacjentów przerwał leczenie po pierwszym cyklu z powodu wystąpienia ostrej jaskry (u tego pacjenta już wcześniej wystąpił napad jaskry, jednakże ta informacja nie była dostępna w chwili kwalifikacji do badania). Poza wspomnianym pacjentem, żaden inny pacjent nie przerwał badania z powodu zdarzeń niepożądanych. U jednego z pacjentów leczonych deksametazonem, który osiągnął remisję, wystąpiła łagodna jaskra. Nie odnotowano wystąpienia nowych przypadków zaćmy w trakcie badania.

Miopatie zapalne (Vlekkert 2010)

Do badania włączono 62 pacjentów (30 pacjentów w grupie deksametazonu, 32 w grupie prednizolonu). Charakterystyka początkowa pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów – badanie Vlekkert 2010

Parametr *	Deksametazon (n=30)	Prednizonon (n=32)
Wiek, lata	49 (14,6)	48 (13,4)
Kobiety	20 (67%)	19 (59%)
Waga, kg	70 (47 – 118)	74 (49 – 111)
Diagnoza		
zapalenie wielomięśniowe	0 (0%)	0 (0%)
zapalenie skóromięśniowe	11 (37%)	12 (38%)
zapalenie mięśni nieokreślone	12 (40%)	14 (44%)
zapalenie mięśni z chorobą tkanki łącznej	6 (20%)	6 (19%)
zapalenie mięśni towarzyszące chorobie nowotworowej	1 (3%)	0 (0%)
Czas trwania choroby, miesiące	4,5 (1 – 11)	3,5 (1 – 11)
sCK [^] , IU/L	2 749 (113 – 17 992)	4 074 (81 – 18 000)
RMI	3 (1 – 4)	3 (1 – 4)
MRC (maks. 140)	127 (7,1)	128 (8,4)
Leki obniżające ciśnienie	5 (17%)	3 (9%)
Ciśnienie krwi, mm Hg		
skurczowe	130 (90 – 190)	130 (90 – 170)
rozkurczowe	80 (60 – 100)	80 (50 – 90)
Leki przeciwcukrzycowe	2 (7%)	0 (0%)
Stężenie glukozy, mmol/L	5,6 (1,6)	5,9 (1,6)
Ból (występowanie)	24 (80%)	26 (81%)
Ból w skali VAS	6,0 (3 – 10)	6,5 (2 – 9)
Dysfagia (występowanie)	15 (50%)	15 (47%)
Dysfagia w skali VAS	5,0 (1 – 8)	5,0 (2 – 7)
Ból stawów	20 (67%)	17 (53%)
Objaw Raynaud	13 (43%)	8 (25%)
NSS	32 (10)	36 (15)

Parametr *	Deksametazon (n=30)	Prednizon (n=32)
Kwestionariusz SF-36		
funkcjonowanie fizyczne	33 (0 – 80)	25 (0 – 95)
ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	0 (0 – 100)	0 (0 – 100)
dolegliwości bólowe	32 (0 – 100)	32 (0 – 100)
funkcjonowanie społeczne	75 (0 – 100)	100 (0 – 100)
poczucie zdrowia psychicznego	60 (8 – 100)	72 (20 – 100)
ograniczenia z powodów emocjonalnych	100 (0 – 100)	100 (0 – 100)
witalność	35 (5 – 90)	25 (0 – 100)
ogólne poczucie zdrowia	40 (0 – 62)	40 (0 – 77)
całkowite zdrowie fizyczne	25 (8 – 40)	24 (9 – 42)
całkowite zdrowie psychiczne	51 (26 – 71)	54 (28 – 69)

* dane podane jako n (%), średnia (SD), mediana (zakres)

^ aktywność kinazy kreatynowej w surowicy (norma < 170 IU/L)

Skuteczność kliniczna

Tabela 15. Skuteczność kliniczna – badanie Vlekkert 2010

Pierwszorzędowe punkty końcowe	Deksametazon (n=30)	Prednizon (n=32)
Złożony PK *, średnia (95% CI)	2,8 (2,1; 3,5)	2,8 (2,0; 3,6)
Remisja (Rankin 0–1)	5 (17%)	9 (28%)
Remisja w ciągu 3 miesięcy	2 (7%)	3 (9%)
Brak nawrotów	16 (53%)	20 (63%)
MRC ≥ 138 pkt. *	16 (57%)	16 (53%)
Ból w skali VAS 0–2 *	18 (64%)	13 (43%)
Brak Cushingoidalnego wyglądu *	18 (64%)	13 (43%)
Czas do remisji, tygodnie, średnia (SE)	58,8 (5,1)	58,0 (4,6)
Czas do nawrotu, tygodnie, mediana (SE)	44 (4,7)	60 (2,9)

* 28 w grupie DEXA, 30 w grupie PRED

Analiza złożonego punktu końcowego nie wykazała różnic pomiędzy grupami (patrz tabela powyżej). Ze względu na brak danych dla 4 pacjentów (po 2 w grupie) analiza została przeprowadzona dla 58 pacjentów. Dla poszczególnych elementów złożonego punktu końcowego również nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami. Analiza przeprowadzona z adjustacją początkowych charakterystyk (skale Rankin, MRC, VAS dla bólu) również wskazała na brak istotnych różnic pomiędzy grupami ($p = 0,55$ za autorami badania).

Odsetek pacjentów z remisją (RD= -0,12 (95% CI: -0,32; 0,09)) i nawrotem (RD= 0,09 (95% CI: -0,15; 0,34)), a także czas do remisji (log-rank $p = 0,73$) nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami. Mediana czasu do nawrotu wyniosła 60 tygodni w grupie prednizonu i 44 tygodnie w grupie deksametazonu (log-rank $p = 0,03$). W grupie deksametazonu 58% nawrotów wystąpiło po średnio 20 tygodniach okresu bez leczenia, a w grupie prednizonu wszystkie nawroty (poza jednym) wystąpiły w trakcie końcowej fazy zmniejszania dawki lub tuż po tej fazie.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna – badanie Vlekkert 2010

Pozostałe punkty końcowe *	Deksametazon (n=28)	Prednizon (n=30)
sCK, IU/L, mediana	197 (47–3585)	100 (33–2407)
RMI, mediana	2,0 (0–4)	2,0 (0–3)
MRC, średnia (SD)	136 (5)	135 (6)
Ból (występowanie)	15 (54%)	16 (53%)
Ból w skali VAS, mediana	4,0 (1–10)	5,5 (3–8)
Dysfagia (występowanie)	8 (29%)	6 (20%)
Dysfagia w skali VAS, mediana	3,0 (1–7)	5,0 (3–6)

Pozostałe punkty końcowe *	Deksametazon (n=28)	Prednizon (n=30)
Zmiany skórne w skali VAS [^] , mediana	1,0 (0–8)	5,0 (0–9)
Ból stawów	16 (57%)	16 (53%)
Objaw Raynaud	6 (21%)	5 (17%)
NSS, średnia (SD)	41 (13)	46 (13)
SF-36, mediana		
funkcjonowanie fizyczne	72 (5–100)	75 (5–100)
ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	13 (0–100)	0 (0–100)
dolegliwości bólowe	72 (12–100)	72 (0–100)
funkcjonowanie społeczne	100 (13–100)	100 (25–100)
poczucie zdrowia psychicznego	88 (32–100)	88 (44–100)
ograniczenia z powodów emocjonalnych	100 (0–100)	100 (0–100)
witalność	60 (10–100)	55 (20–100)
ogólne poczucie zdrowia	45 (5–72)	45 (5–72)
całkowite zdrowie fizyczne	39 (21–56)	40 (9–55)
całkowite zdrowie psychiczne	56 (32–63)	56 (36–69)

* 28 w grupie DEXA, 30 w grupie PRED

[^] w zapaleniu skórnomięśniowym

Według autorów badania dla drugorzędowych punktów końcowych (z wyłączeniem bezpieczeństwa) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa – badanie Vlekkert 2010

Zdarzenie niepożądane	Deksametazon (n=28)	Prednizon (n=30)
Dowolne zdarzenie niepożądane	22 (79%)	29 (97%)
Zmiany nastroju	8 (29%)	20 (67%)
Cukrzyca	1 (4%)	10 (33%)
Średni przyrost wagi > 5 kg	5 (18%)	10 (33%)
Cushingoidalny wygląd	10 (36%)	17 (57%)
Zmniejszenie grubości skóry lub wylewy podskórne	7 (25%)	14 (47%)
Zaburzenia żołądkowe	7 (25%)	13 (43%)
Opóźnienie gojenia się ran	6 (21%)	12 (40%)
Łysienie	9 (32%)	11 (37%)
Zakażenia	5 (18%)	7 (23%)
Trądzik	6 (21%)	8 (27%)
Hirsutyzm (nadmierne owłosienie)	4 (14%)	8 (27%)
Nadciśnienie	1 (4%)	5 (17%)
Zaćma	0 (0%)	4 (13%)
Rozstęp	1 (4%)	2 (7%)
Przełom nerkowy	2 (7%)	0 (0%)
Perforacja jelita	1 (4%)	1 (3%)
Stan przed przełomem nadnerczowym*	0 (0%)	1 (3%)
Jaskra	0 (0%)	0 (0%)

* ang. imminent adrenal insufficiency

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej prednizolonem niż w grupie leczonej deksametazonem (97% vs 79%, RD = 18% (95% CI: 2%; 35%), p = 0,048). Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych należały w szczególności: cukrzyca (33% vs 4%, RD = 0,29 (95% CI: 0,12; 0,48)) oraz zmiany nastroju (67% vs 29%, RD = 0,38 (95% CI: 0,41; 0,62)).

Dostosowanie leczenia z powodu występowania chorób współistniejących (nadciśnienie, cukrzyca) było konieczne u 1 pacjenta z grupy deksametazonu oraz 15 pacjentów z grupy prednizolonu. U 8 pacjentów (3 z grupy deksametazonu, 5 z grupy prednizolonu) przerwano udział w badaniu z powodu wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (deksametazon – dwukrotnie przełom nerkowy, perforacja okrężnicy esowatej z powodu zapalenia uchyłka; prednizon – perforacja jelita po kolonoskopii, psychoza maniakalna, pobudzenie w połączeniu z nadciśnieniem i poczuciem dyskomfortu w żołądku, niekontrolowana cukrzyca, niedoczynność nadnerczy)

Tacrolimus

Miastenia (Yoshikawa 2011)

Do badania włączono 80 pacjentów (40 pacjentów w grupie takrolimusu, 40 pacjentów w grupie placebo). Charakterystyka początkowa pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów – badanie Yoshikawa 2011

Parametr *	Takrolimus (n=40)	Placebo (n=40)
Płeć		
Mężczyzna	17 (42,5%)	13 (32,5%)
Kobieta	23 (57,5%)	27 (67,5%)
Wiek, lata	45,9 (11,50)	44,4 (12,36)
Czas od diagnozy, lata	7,41 (9,02)	7,94 (9,54)
Klasyfikacja MGFA		
I	14 (35,0%)	11 (27,5%)
II	21 (52,5%)	22 (55,0%)
III	4 (10,0%)	4 (10,0%)
IV	0 (0,0%)	2 (5,0%)
V	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Tymektomia	28 (70,0%)	30 (75,0%)
Czas od tymektomii, lata	6,56 (7,47)	6,73 (8,48)
Grasiczak	12 (30,0%)	8 (20,0%)
Przeciwciała anti-AChR (> 0,3 nmol/l)	28 (70,0%)	29 (72,5%)
Dawka prednizolonu, mg/dz.	13,78 (3,96)	13,88 (3,55)
Przyjmowanie inhibitorów cholinesterazy	24 (60,0%)	23 (57,5%)
QMG	4,7 (3,74)	4,8 (3,42)
MG ADL	1,8 (1,53)	1,6 (2,31)

* dane podane jako n (%), średnia (SD)

Analizy prowadzono w dwóch grupach: FAS (pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę takrolimusu lub placebo) oraz PPS (pacjenci którzy spełnili kryteria włączenia oraz przyjmowali takrolimus lub placebo przez 12 tygodni lub dłużej).

Grupa FAS objęła 80 pacjentów (wszyscy poddani randomizacji), natomiast grupa PPS objęła 76 pacjentów (wykluczono po dwóch pacjentów z każdej grupy).

Skuteczność

Tabela 19. Skuteczność kliniczna – badanie Yoshikawa 2011

Punkt końcowy	Takrolimus	Placebo	MD / OR (95% CI)	p [^]
Średnia dawka prednizolonu (mg/dz.)				
Ostatnie 12 tygodni (FAS)	4,91 (4,04)	6,51 (4,89)	-1,58 (-3,34; 0,18)	0,078
Ostatnie 12 tygodni (PPS)	4,45 (3,44)	6,19 (4,77)	-1,68 (-3,32; -0,03)	0,046
Ostatnie 4 tygodnie (FAS)	3,81 (4,07)	7,23 (7,32)	-3,48 (-6,01; -0,95)	0,008
≥ 75% redukcja dawki prednizolonu, n (%)				
Ostatnie 12 tygodni (FAS)	50,0 (20)	37,5 (15)	1,93 (0,65; 5,75)	0,235
Ostatnie 4 tygodnie (FAS)	67,5 (27)	45,0 (18)	2,85 (1,08; 7,52)	0,034
Sumaryczna dawka prednizolonu, mg (FAS)	1458 (678)	1591 (746)	-144 (-303; 16)	0,076
QMG* (FAS)	4,4 (3,62)	5,8 (5,09)	-1,3 (-3,26; 0,65)	0,187
MG-ADL* (FAS)	1,2 (1,33)	2,3 (3,00)	-1,0 (-2,07; 0,02)	0,054

* na koniec badania

^ wskazane w badaniu

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W grupie FAS średnia dobową dawkę prednizolonu w ostatnich 12 tygodniach badania wyniosła odpowiednio 4,91 mg/dz. dla takrolimusu oraz 6,51 mg/dz. dla placebo (MD = -1,58 (95%CI :-3,34; 0,18)). W populacji PPS średnia dawka prednizolonu wyniosła odpowiednio 4,45 mg/dz. dla takrolimusu oraz 6,19 mg/dz. dla placebo (MD = -1,68 (95% CI: -3,32; 0,03)).

Średnie dawki prednizolonu ulegały obniżeniu od rozpoczęcia badania do 20 tygodnia. Po 20 tygodniu (tygodnie 20-24, 24-28) średnia dawka prednizolonu ulegała zwiększeniu w grupie placebo, natomiast w grupie takrolimusu dalej ulegała obniżeniu. W ostatnich 4 tygodniach średnia dawka prednizolonu wynosiła 3,81 mg/dz. w grupie takrolimusu oraz 7,23 mg/dz. w grupie placebo (MD = -3,48 (95% CI: -6,01; -0,95)).

Do badania włączano pacjentów, u których objawy choroby były stabilne w stanie MM, co przełożyło się na niskie wartości QMG oraz MG-ADL na początku badania. Wyniki QMG i MG-ADL na koniec badania były lepsze (niższe) w grupie takrolimusu niż w grupie placebo.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa – badanie Yoshikawa 2011

Punkt końcowy	Takrolimus, n (%)	Placebo, n (%)
Działania niepożądane (ADR)		
Zapalenie nosogardzieli	10 (25,0)	12 (30,0)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	5 (12,5)	2 (5,0)
Podwyższony poziom białych krwinek we krwi	5 (12,5)	1 (2,5)
Obecność glukozy w moczu	4 (10,0)	3 (7,5)
Podwyższony poziom hemoglobiny glikolowanej	4 (10,0)	1 (2,5)
Skurcze mięśni	4 (10,0)	0 (0,0)
Podwyższony poziom triglicerydów we krwi	3 (7,5)	1 (2,5)
Biegunka	2 (5,0)	2 (5,0)
Częstomocz	2 (5,0)	2 (5,0)
Zapalenie gardła	2 (5,0)	1 (2,5)
Bezsenna	2 (5,0)	1 (2,5)
Zwiększenie aktywności N-acetylo-β-D-glukozaminidazy	2 (5,0)	1 (2,5)
Cellulitis	2 (5,0)	0 (0,0)
Opryszczka zwykła	2 (5,0)	0 (0,0)
Podwyższone stężenie glukozy we krwi	2 (5,0)	0 (0,0)

Punkt końcowy	Takrolimus, n (%)	Placebo, n (%)
Podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi	2 (5,0)	0 (0,0)
Obniżony poziom białka całkowitego	2 (5,0)	0 (0,0)
Obniżony poziom białych krwinek we krwi	2 (5,0)	0 (0,0)
Zapalenie skóry	2 (5,0)	0 (0,0)
Ból głowy	1 (2,5)	5 (12,5)
AIAT podwyższony	1 (2,5)	3 (7,5)
Zapalenie żołądka i jelit	1 (2,5)	2 (5,0)
Podwyższony poziom neutrofilii	1 (2,5)	2 (5,0)
Zawroty głowy	1 (2,5)	2 (5,0)
Anemia (niedokrwienność)	1 (2,5)	2 (5,0)
Pragnienie	0 (0,0)	2 (5,0)
Ból w obrębie gardła i krtani	0 (0,0)	2 (5,0)
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	0 (0,0)	2 (5,0)
Obniżony poziom limfocytów	0 (0,0)	2 (5,0)
Poważne działania niepożądane (serious ADR)		
Zapalenie wyrostka	1 (2,5)	0 (0,0)
Nagła utrata słuchu	1 (2,5)	0 (0,0)
Półpasiec	0 (0,0)	1 (2,5)

W trakcie badania działania niepożądane wystąpiły u 35 (87,5%) pacjentów w grupie takrolimusu oraz u 32 (80%) pacjentów w grupie placebo. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów.

W grupie takrolimusu do działań niepożądanych, które prowadziły do przerwania udziału w badaniu należały: zapalenie wyrostka (1 pacjent) oraz bezsenność (1 pacjent). Poważne działania niepożądane obejmowały: zapalenie wyrostka i nagłą utratę słuchu w grupie takrolimusu oraz półpaśca w grupie placebo. Wszystkie poważne działania niepożądane ustąpiły po podaniu właściwego leczenia.

3. Analiza wpływu na budżet

3.1. Oszacowanie populacji

Tabela 21. Oszacowania populacji przez ekspertów klinicznych

Jednostka chorobowa	Oszacowania ekspertów*
Miastenia oraz zespół miasteniczny	<p><u>Miastenia:</u> Zapadalność: 0,5 – 1 /100 000 /rok Chorobowość: 15 – 20 /100 000 Liczba/ Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 8 000 (100%) Liczba/ Odsetek osób stosujących takrolimus – 50 (0,7%)</p> <p><u>Zespoły miasteniczne:</u> Zapadalność: 0,7/ 100 000/rok Chorobowość: 3,4/ 100 000 Liczba/ Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 130 (100%)</p>
Miopatie zapalne	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspert 1: <u>Miopatie zapalne</u> Zapadalność: < 10 / 1 mln osób Chorobowość: 30-400, brak dokładnych danych Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 100% • Ekspert 2: <u>Miopatie zapalne</u> Zapadalność: 0,1-1 / 100 000 osobo-lat Chorobowość: 0,55 do 6 / 100 000 Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 99% • Ekspert 3: <u>PM i DM</u> Zapadalność: 0,4-1/ 100 000/rok Chorobowość: 21,5 (2,7 – 40,0) / 100 000 Liczba/ Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 10 000 (100%) <u>IBM</u> Zapadalność: brak danych Chorobowość: dla ludzi powyżej 50 r.ż. 3,5 / 100 000 Liczba/ Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 7 – 5 % • Ekspert 4: <u>PM</u> Zapadalność: 40-50 osób Chorobowość: ki ka tysięcy w Polsce Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: większość – do 80% <u>DM</u> Zapadalność: 50 osób rocznie Chorobowość: ki ka tysięcy w Polsce Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 90% <u>IBM</u> Zapadalność: ki ka osób rocznie Chorobowość: ki kaset w Polsce Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: większość <u>Inne miopatie zapalne</u> Zapadalność: ki kadziesiąt osób rocznie Chorobowość: ki ka tysięcy w Polsce Odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: większość
Neuropatie zapalne	<p><u>Przewlekła zapalna demielinizacyjna neuropatia (CIDP)</u> Zapadalność: 0,5 /100 000 /rok Chorobowość: 3 – 5 /100 000 Liczba/ odsetek osób stosujących prednizon szacowany na: 3 200 (80%)</p>

* na podstawie informacji z raportu nr AOTM-OT-434-9/2013

Uwagi analityków Agencji:

1. Miastenia i zespoły miasteniczne

Tylko 1 na 3 ekspertów wskazał dane, które można było wykorzystać w niniejszym opracowaniu. Dla zespołu miastenicznego podano dane dotyczące zespołu Lamberta-Eatona (najczęstszy zespół miasteniczny) przy czym dla zapadalności i chorobowości dane powinny być podane na 1 000 000 osób nie zaś na 100 000 jak podano w tabeli. Ostatecznie wykorzystano dane bezwzględne (130 dla prednizonu, 3 dla takrolimusu). Inne zespoły miasteniczne występują sporadycznie, w związku z czym pominięto je w niniejszym opracowaniu.

Należy zauważyć, iż ekspert podał, iż prednizon będą stosowali wszyscy pacjenci, u których rozpoznano miastenię lub zespół miasteniczny, jednakże wydaje się, iż ze względu na charakterystykę leczenia pacjenci będą stosować również inne leczenie w zależności od stanu zdrowia i zaawansowania choroby. Powyższe informacje można interpretować, jako fakt, iż u wszystkich (bądź większości) pacjentów prednizon będzie zastosowany na pewnym etapie choroby. W związku z powyższym liczba pacjentów leczonych prednizonem w roku kalendarzowym może być niższa.

2. Miopatie zapalne

Większość ekspertów była zgodna odnośnie szacowania zapadalności i podała wartości w zakresie 0,1 – 1 na 100 000 osób rocznie. Podobnie większość ekspertów wskazała, iż większość pacjentów (80 – 100 %) będzie stosowała prednizon. Jedynie jeden z ekspertów wskazał dla IBM zakres 7 – 5% przy czym odwrotnie wskazany zakres (najpierw większa liczba) sugeruje możliwość wystąpienia błędu wprowadzenia danych.

Eksperti nie wskazują natomiast zbliżonych wartości odnośnie chorobowości. Wskazywano wartości od kilkudziesięciu do nawet kilku tysięcy pacjentów. Przegląd systematyczny opublikowany w 2015 r. (Meyer 2015) wskazuje na zakres 2,4 – 33,8 /100 000 osób (metaanaliza 14,00 /100 000 osób). Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, iż chorobowość wyniesie w Polsce kilka tysięcy osób (co jest zgodne z opiniami 2 ekspertów wskazujących od kilku do 10 000 osób).

3. Neuropatie zapalne

Należy zauważyć, iż ekspert podał, iż prednizon będzie stosowała większość pacjentów, u których rozpoznano przewlekłą zapalną demielinizacyjną neuropatię, jednakże wydaje się, iż ze względu na charakterystykę leczenia pacjenci będą stosować również inne leczenie w zależności od stanu zdrowia i zaawansowania choroby. Powyższe informacje można interpretować, jako fakt, iż u większości pacjentów prednizon będzie zastosowany na pewnym etapie leczenia. W związku z powyższym liczba pacjentów leczonych prednizonem w roku kalendarzowym może być niższa.

3.2. Ocena kosztów

Ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki populacji pacjentów oraz przebiegu choroby przeprowadzono analizę wskazując maksymalne wartości wielkości populacji pacjentów.

Tabela 22. Ocena kosztów stosowania prednizonu

Jednostka chorobowa	Populacja [osób]	Koszt roczny* [zł]	Koszt sumaryczny [zł]
Miastenia	8 000	285,10	2 280 782
Zespół miasteniczny	130	285,10	37 063
Miopatie zapalne	10 000	285,10	2 850 978
Neuropatie zapalne	2 000	285,10	570 196
Sumarycznie	20 130	nd	5 739 018

* na podstawie publikacji Sha k 2010, w której wskazano schemat dawkowania

Tabela 23. Ocena kosztów stosowania takrolimusu

Jednostka chorobowa	Populacja [osób]	Koszt roczny* [zł]	Koszt sumaryczny [zł]
Miastenia	50	4 926,81	246 340

* przy założeniu dawkowania 3 mg/dz. przez cały rok

Dodatkowo przedstawiono wartości refundacji ocenianych produktów leczniczych na podstawie dostępnych (publikowanych przez NFZ) komunikatów DGL za rok 2015. Należy mieć na uwadze, iż dane DGL obejmują zarówno refundację we wskazaniach off-label, jak również we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego (on-label).

Tabela 24. Refundacja prednizonu na podstawie komunikatów DGL (2015 r.)

Produkt leczniczy	Kod EAN	Liczba opakowań	Koszt sumaryczny [zł]
Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	39 954	6 618
Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	342 968	1 005 317
Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	386 805	3 479 138
Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	212 176	4 287 819
Sumarycznie	nd	nd	8 778 891

Tabela 25. Refundacja takrolimusu na podstawie komunikatów DGL (2015 r.)

Produkt leczniczy	Kod EAN	Liczba opakowań	Koszt sumaryczny [zł]
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	5909990051052	9 347	763 260
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	5909990051076	51 909	8 642 358
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	5909990051137	12 293	9 948 848
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	5909990699957	20 710	9 968 551
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990783489	35	2 858
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	5909990783533	0	0
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	5909990783571	116	18 606
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	5909990447213	220 781	36 757 918
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	5909990447312	8 345	6 753 698
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	5909991148713	44 203	3 609 192
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990821006	184	14 589
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	5909990821228	1 085	166 656
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	5909990821280	41	29 994
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990836857	690	48 838
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	5909990836888	3 265	425 593
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	5909990836949	149	88 560
Sumarycznie	nd	nd	77 239 521

Dane przedstawione w komunikatach NFZ wskazują, iż sumaryczna kwota refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających prednizon w 2015 r. wyniosła ok. 8,8 mln zł. co jest wartością o ok. połowę wyższą od wskazanej na podstawie oszacowań populacyjnych, przy czym należy zauważyć, iż prednizon refundowany jest również w innych wskazaniach off-label oraz w zarejestrowanych wskazaniach.

Powyższe wynika, jak wskazano wcześniej, m.in. z przyjęcia założenia o 100% rozpowszechnieniu leczenia w oszacowanej populacji, co biorąc pod uwagę schematy leczenia jest założeniem mało prawdopodobnym. Jednakże ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia leczenia w analizowanej populacji nie było możliwe przeprowadzenie bardziej wiarygodnych oszacowań.

4. Piśmiennictwo

- Szczeklik 2014** Gajewski P. Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
- Bromberg 1997** Bromberg MB et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *Journal of Neurological Sciences* 150 (1997) 59–62
- Shaik 2010** van Schaik IN et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–53
- Vlekkert 2010** van de Vlekkert J. et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscular Disorders* 20 (2010) 382–389
- Yoshikawa 2011** Yoshikawa H. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970-977
- Meyer 2015** Meyer A. et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology* 2015;54:50-63
- AOTM-OT-434-9/2013** Takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Warszawa, 17 styczeń 2014 r.
- DGL 2015** Komunikat DGL 23-03-2016. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015)
- MZ 2016** Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 14.05.2016 r.

#1	prednisone	6754
#2	prednisolone	4891
#3	#1 or #2	10863
#4	tacrolimus	2929
#5	myasthenia	346
#6	myasthenic syndrome	28
#7	#4 and #5	12
#8	#5 or #6	361
#9	myositis	244
#10	polyradiculoneuropathy	171
#11	polyneuropathy	641
#12	#10 or #11	768
#13	#8 or #9 or #12	1342
#14	#13 and #3	173
#15	#7 limit: Trials	8
#16	#14 limit: Trials	114

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 14.05.2016 r.

1	prednisone.af.	121152
2	prednisolone.af.	94506
3	1 or 2	207201
4	tacrolimus.af.	61945
5	myasthenia.af.	15558
6	myasthenic syndrome.af.	1837
7	5 or 6	16630
8	myositis.af.	15013
9	polyradiculoneuropathy.af.	2820
10	polyneuropathy.af.	19359
11	9 or 10	21323
12	7 or 8 or 11	51591
13	"random*".af.	1192594
14	4 and 5 and 13	35
15	3 and 12 and 13	392

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library na dzień 14.05.2016 r.

#1	prednisone	6754
#2	prednisolone	4891
#3	#1 or #2	10863
#4	tacrolimus	2929
#5	myasthenia	346
#6	myasthenic syndrome	28
#7	#4 and #5	12
#8	#5 or #6	361
#9	myositis	244
#10	polyradiculoneuropathy	171
#11	polyneuropathy	641
#12	#10 or #11	768
#13	#8 or #9 or #12	1342
#14	#13 and #3	173
#15	#7 limit: Trials	8
#16	#14 limit: Trials	114