



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednisonum
we wskazaniu:

miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia

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

Raport nr: OT.4320.12.2020

Data ukończenia: 4 czerwca 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CZN	Cena zbytu netto
DMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Leków i Żywności
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	Poziom odpłatności
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b 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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 945)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	14
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
7.2. Opis badań włączonych do analizy	19
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	19
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	19
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	19
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	19
7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej.....	19
7.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
9. Kluczowe informacje i wnioski	24
10. Źródła.....	26
11. Załączniki.....	27
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2020-05-06
PLR.4504.321.2020.DK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną prednisonum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 945) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- prednisonum

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną prednisonum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

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

miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 945), pismem z dnia 05.05.2020 r. znak PLR.4504.321.2020.DK (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- prednisonum,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Miopatie wrodzone to choroby mięśni uwarunkowane genetycznie, w których na podstawie badania histopatologicznego wycinka mięśniowego zidentyfikowano swoiste zmiany strukturalne włókien mięśniowych. Nieprawidłowości strukturalne włókien mięśniowych ujawniają się klinicznie osłabieniem mięśni i napięcia mięśniowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w następującym kodzie ICD-10:

G71.2 – Miopatie wrodzone

Wrodzona dystrofia mięśniowa:

- BNO
- z określonymi zaburzeniami morfologicznymi włókien mięśniowych

Choroba:

- central core
- minicore
- multicore

Wrodzone zaburzenia proporcji włókien mięśniowych

Miopatia:

- miotubularna (wewnątrzjądrowa)
- nemalinowa

Należy jednak podkreślić, że w zleceniu podano wskazanie „miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia” bez kodu ICD-10. W związku z powyższym, przytoczony kod ICD-10 obejmuje szersze wskazanie uwzględniające dodatkowo wrodzone dystrofie mięśniowe, które w aspekcie klinicznym i genetycznym różnią się od wrodzonej miopatii. W publikacjach **Russell 2019** i **Iannaccone 2013** wskazano najważniejsze różnice między wrodzoną dystrofią mięśniową, a wrodzoną miopatią:

Tabela 1. Najważniejsze różnice kliniczne i genetyczne między wrodzoną dystrofią mięśniową a wrodzoną miopatią.

Wrodzona dystrofia mięśniowa	Wrodzona miopatia
Najczęściej rozróżniane genetycznie na podstawie zaangażowania białek istotnych dla stabilizacji macierzy cytoszkieletowej do błony sarkolemicznej i macierzy pozakomórkowej.	Najczęściej dotyczą białek istotnych w macierzy kurczliwej lub sprzężenia wzbudzająco-skurczowego.
Klasyczne definicje fenotypów klinicznych i histopatologicznych są kwestionowane przez klasyfikacje genetyczne, które ujawniły znaczne nakładanie się między poszczególnymi syndromami a zakresem nasilenia u pacjentów z mutacjami dotyczącymi większości genów wrodzonej dystrofii mięśniowej i wrodzonej miopatii.	
Poziom kinazy kreatynowej jest często podwyższony z powodu destabilizacji błony sarkolemicznej.	Poziom kinazy kreatynowej jest w normie ze względu na stabilność błony sarkolemicznej.
Geny związane z wrodzoną dystrofią mięśniową: LAMA2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, FKTN, POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1, ISPD, POMGNT2, B3GNT1, GMPPB, LARGE, DPM1, DPM2, ALG13, B3GALNT2, RXYLT1, LMNA,	Geny związane z wrodzoną miopatią: NEB, ACTA1, KBTBD13, CFL2, KLHL40, TNNT1, TPM2, TPM3, RYR1, SELENON, MYH7, TTN, MTM1, BIN1, DNM2, SPEG
Choroba szybko postępująca	Choroba niepostępująca lub wolno postępująca

Zmiany genetyczne

Miopatie wrodzone są spowodowane mutacjami genów warunkujących prawidłową czynność elementów kurczliwych komórek mięśniowych w przeciwieństwie do dystrofii mięśniowych, wywołanych zazwyczaj destabilizacją błony komórkowej lub błony jądrowej komórek mięśniowych.

To grupa chorób heterogennych, zarówno klinicznie, jak i genetycznie. Swoiste dla danej miopatii wrodzonej zmiany histopatologiczne mogą być wywołane mutacjami różnych genów, natomiast mutacja pojedynczego genu może być przyczyną różnych miopatii, nawet w jednej rodzinie. Na przykład mutacja α -tropomiozyny może stać się przyczyną miopatii nitkowatej lub wrodzonej dysproporcji typów włókien mięśniowych.

Obraz kliniczny

Miopatie wrodzone mają wiele wspólnych cech genotypowych, chociaż są spowodowane mutacjami zachodzącymi w różnych genach, które z kolei wywołują różnorodne zmiany w strukturze włókien mięśniowych. W badaniach klinicznych stwierdza się typowe cechy procesu biogenego:

- zanik i osłabienie mięśni
- hipotonię mięśniową
- osłabienie odruchów ścięgniastych
- charakterystyczne zmiany dysmorficzne:
- podniebienie gotyckie
- stopy szpotawe lub płasko-koślawe
- nieprawidłowości budowy klatki piersiowej
- wrodzone zwichnięcie stawów biodrowych.

Aktywność kinazy kreatynowej jest prawidłowa lub nieznacznie zwiększona.

Choroba przebiegająca typowo nie postępuje. Objawy kliniczne mogą być minimalne lub łagodne, choć obserwuje się też przypadki ciężkiej miopatii. Inteligencja chorych jest zwykle prawidłowa. Rzadko obserwuje się objawy kardiomiopatii.

Diagnostyka

We wstępnym rozpoznaniu miopatii wrodzonych pomagają zauważenie w trakcie badania przedmiotowego cech dysmorficznych, np. podniebienia gotyckiego, współistniejących z osłabieniem i zanikiem mięśni. Rozpoznanie konkretnej miopatii ustala się na podstawie badania histopatologicznego wycinka mięśniowego. Poszukuje się również mutacji zidentyfikowanych genów odpowiedzialnych za wszystkie główne miopatie wrodzone.

Rutynowo wykonywane badania, takie jak ocena aktywności enzymów mięśniowych i elektromiografia (EMG), rzadko są pomocne, ponieważ aktywność kinazy kreatynowej (CK – creatine kinase) może być prawidłowa lub tylko nieznacznie zwiększona, a zapis EMG jest miogenny, neurogenny lub prawidłowy.

Diagnostyka różnicowa

Miopatie wrodzone wymagają różnicowania z innymi chorobami przebiegającymi z osłabieniem mięśni:

- dystrofiami mięśniowymi
- chorobami rogów przednich rdzenia
- polineuropatiami.

Epidemiologia

Nieznaną. Występowanie miopatii wrodzonej określa się jako ekstremalnie rzadkie (**NORD 2020**). Ze względu na trudności diagnostyczne, w dostępnej literaturze brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych na temat wrodzonej miopatii. W publikacji **Cassandrini 2017** wskazano, że „Chociaż dokładna epidemiologia wrodzonej miopatii nie jest znana, to szacuje się jej częstość występowania na około 1: 25 000 oraz, że stanowi 14% wszystkich przypadków hipotonii noworodkowej”.

Leczenie

Dotychczas nie opracowano żadnego leczenia przyczynowego miopatii wrodzonych. W celu przedłużenia życia i poprawy jego jakości stosuje się:

- rehabilitację
- interwencje ortopedyczne
- objawowe leczenie zaburzeń połykania i niewydolności oddechowej.

Źródło: <https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/209,miopatie-wrodzone>

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – Dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej.

Tabela 2. Liczebność populacji docelowej

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej
Miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia: „wrodzone miopatie są heterogenną grupą do której zaliczają się miopatie „klasyczne” oraz część autorów włącza do tej grupy dystrofinopatie. Dystrofią mięśniową Duchenne’a jest leczona sterydami.”	„z dystrofią mięśniową Duchenne’a 1080 do 18 roku życia licząc, że rodzi się ok 60 dzieci „	„z dystrofią mięśniową Duchenne’a Ok. 60 dla dystrofii mięśniowej Duchenne’a”	„Ok. 90%”

Uwaga Agencji

Agencja zwraca uwagę, że dystrofia mięśniowa Duchenne’a ma odrębny termin MeSH („muscular dystrophy, duchenne”) i nie jest uwzględniona w terminie MeSH wykorzystanym w niniejszej analizie, tj. "Myopathies, Structural, Congenital". Ponadto w literaturze naukowej wrodzone miopatie i wrodzone dystrofie mięśniowe uznawane są jako klinicznie i genetycznie odrębne jednostki chorobowe (Iannaccone 2013, Russell 2019). Należy podkreślić, że kod ICD-10 dla dystrofii mięśniowej Duchenne’a to G71.0, a dla wrodzonej miopatii: G71.2.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	H02 AB 07, glikokortykosteroidy
Substancja czynna	Prednizon
Wnioskowane wskazanie	Miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p>

Źródło: ChPL Encorton

Tabela 4. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego prednizon

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Encorton, 1 mg, tabletki Encorton, 5 mg, tabletki Encorton, 10 mg, tabletki Encorton, 20 mg, tabletki
Substancja czynna	Prednizon
Zarejestrowane wskazanie	<p>Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).</p> <p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.</p> <p>Kolagenozy (gl kortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p>Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca.</p> <p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.</p> <p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; gl kortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.</p> <p>Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.</p> <p>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyń i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyń i siatkówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzożnej rogówki.</p> <p>Choroby układu oddechowego: beryloza; zespół Löfflera; zachyłkowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.</p> <p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).</p> <p>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia.</p> <p>Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</p>
Dawkowanie	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p>Zazwyczaj stosowane dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.
Dopuszczenie do obrotu	Encorton 1 mg, 5 mg tabl. – 28.08.1990 r. (przedłużenie 23.12.2013 r.) Encorton 10 mg, 20 mg tabl. – 04.03.1999 r. (przedłużenie 23.12.2013 r.)

Źródło: ChPL Encorton

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające prednizon nie były wcześniej oceniane w Agencji we wskazaniu miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia. Należy dodać, że żaden lek nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji w rozpatrywanym wskazaniu.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. we wskazaniu miopatia wrodzona (ICD-10: G71.2) obecnie nie są refundowane żadne substancje czynne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, które obejmowały wskazanie szersze niż ujęte w zleceniu, tj. wszystkie miopatie o podłożu genetycznym w populacji pediatrycznej, zalecane są kortykosteroidy (prednizolon, deflazakort). Według ankietowanego przez AOTMiT eksperta, KW dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, wrodzone miopatie są heterogenną grupą do której zaliczają się miopatie „klasyczne” oraz część autorów włącza do tej grupy dystofinopatie, m.in. dystrofię mięśniową Duchenne’a, która jest leczona sterydami (prednizon, prednizolon, deflazakort). Jednakże, przedmiotem niniejszego opracowania jest „miopatia wrodzona”, zgodnie z definicją ujętą w opisie problemu zdrowotnego (kod ICD-10: G71.2 z wyłączeniem wrodzonych dystrofii mięśniowych) i słowniku terminów medycznych MeSH „Myopathies, Structural, Congenital”. Ponadto w literaturze naukowej wrodzone miopatie i wrodzone dystrofie mięśniowe uznawane są jako klinicznie i genetycznie odrębne jednostki chorobowe (**Iannaccone 2013, Russell 2019**). Należy podkreślić, że kod ICD-10 dla dystrofii mięśniowej Duchenne’a to G71.0, a dla wrodzonej miopatii: G71.2.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, komparatorem dla prednizonu w przypadku pacjentów pediatrycznych z miopatią wrodzoną będzie prawdopodobnie leczenie objawowe obejmujące fizykoterapię.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – Dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej.

Tabela 5. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe według eksperta klinicznego.

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
„1. zaprzestanie samodzielnego chodzenia 2. wystąpienie kardiomiopatii 3. przeżywalność”	„Wydłużenie czasu sprawności ruchowej – chodzenie. Poprawa w testach oceniających funkcję mięśni. Opóźnienie objawów kardiomiopatii,„

Tabela 6. Technologie opcjonalne według eksperta klinicznego.

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia					
„KORTYKOSTER OI DY (prednisono, deflazacort)”	„Nie posiadam danych dokładnych – w oparciu o wskazania prawdopodobnie ok 60%”	„Ok. 90%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Lancet Neurol 2018; 17: 251–67 Journal of comparative effectiveness research, 2019; 8(14), 1187-1200.
„Translarna w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny”	„Nie posiadam danych dokładnych.”	„Okolo 10–15% pacjentów ma mutację nonsensowną (nm) w genie DMD kodującym białko dystrofiny.”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Journal of comparative effectiveness research, 2019; 8(14), 1187-1200.
„Rehabilitacja”	„Powinno być 100%”	„Powinno być 100%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lancet Neurol 2018; 17: 251–67

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii: „W grupie wrodzonych miopatii, do której zaliczają się miopatie „klasyczne” oraz część autorów włącza do tej grupy dystrofinopatie (m.in. Dystrofia mięśniowa Duchenne’a) – ta ostatnia grupa chorych jest leczona prednisonem.”

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii: „Pozostałe miopatie.”

Uwaga Agencji

Agencja zwraca uwagę, że dystrofia mięśniowa Duchenne’a ma odrębny termin MeSH („muscular dystrophy, duchenne”) i nie jest uwzględniona w terminie MeSH wykorzystanym w niniejszej analizie, tj. "Myopathies, Structural, Congenital". Ponadto w literaturze naukowej wrodzone miopatie i wrodzone dystrofie mięśniowe uznawane są jako klinicznie i genetycznie odrębne jednostki chorobowe (Iannaccone 2013, Russell 2019). Należy podkreślić, że kod ICD-10 dla dystrofii mięśniowej Duchenne’a to G71.0, a dla wrodzonej miopatii: G71.2

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia miopatii wrodzonej u dzieci do 18 roku życia w dniu 18 maja 2020 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Google
- SUMsearch 2 (<http://sumsearch.org/>)
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 26.05.2020 r. odnaleziono tylko dwie rekomendacje odnoszącą się do miopatii wrodzonych **ICSCCMD 2010, ICSCCM 2012**, które dotyczyły głównie interwencji niefarmakologicznych i nie zawierały informacji o kortykosteroidach. Ze względu na odległą datę publikacji wspomnianych wytycznych oraz brak odniesienia do kortykosteroidów rozszerzono wyszukiwanie wytycznych na miopatie o podłożu genetycznym w populacji pediatrycznej, które nie są kwalifikowane do „miopatii wrodzonych”. W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji farmakologicznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w miopatiach o podłożu genetycznym dla populacji pediatrycznej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi prednizon jest rekomendowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera (**SEN 2019, DMDCWG 2018, NDDBAN 2017, AAN 2016**) i młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (**Žuber 2019**). W przypadku dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej (**AAN 2015**) uznano, że dane są niewystarczające, aby potwierdzić lub obalić wpływ prednizonu na siłę mięśni. Rekomendacje, które wskazują na korzystny efekt kliniczny prednizonu wspominają o lepszej kontroli choroby (młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe) oraz działaniu przeciwzapalnym i zwiększającym siłę mięśni szkieletowych (dystrofia mięśniowa Duchenne’a). Według aktualnych wytycznych hiszpańskich dotyczących dystrofii mięśniowej Duchenne’a (**SEN 2019**) kortykosteroidy stanowią standardową terapię o długofalowym korzystnym wpływie na motorykę, funkcje serca i układu oddechowego. Powołując się na ostatnie badania wskazano, że siła kończyny górnej jest zachowana, postęp skoliozy jest zmniejszony, a zajęcie serca i płuc opóźnione, jeśli kortykoterapia jest kontynuowana. Autorzy tych wytycznych wskazują, że stosowanymi kortykosteroidami są prednizon i deflazacort - oba leki wykazały podobną skuteczność w poprawie siły i funkcji mięśni, ale nowsze badania sugerują, że ciągłe leczenie deflazacortem jest na ogół bezpieczniejsze i dodatkowo promuje regenerację mięśni. W tym samym dokumencie wskazano również, że znaczny odsetek pacjentów nie toleruje długotrwałego stosowania kortykosteroidów i doświadcza działań niepożądanych, podczas gdy inni nie reagują zadowolająco na leczenie. Według wytycznych amerykańsko-kanadyjsko-brytyjskich z 2018 r. (**DMDCWG 2018**) dotyczących dystrofii mięśniowej Duchenne’a, fizjoterapia w skojarzeniu z leczeniem glikokortykoidami, pozostaje podstawą leczenia i powinna być kontynuowana po utracie zdolności chodzenia. Wykazano, że efektem długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami jest utrata zdolności chodzenia w późniejszym wieku, zachowanie funkcji kończyny górnej i funkcji oddechowych oraz uniknięcie operacji skoliozy. Autorzy tego dokumentu powołali się na ostatnie badania potwierdzające korzyści rozpoczynania glikokortykoidów u młodszych dzieci, zanim nastąpi znaczne pogorszenie fizyczne. Rekomendacje **DMDCWG 2018** zalecają prednizon i deflazacort, przy czym ten drugi wiąże się ze mniejszym przyrostem masy ciała u dzieci. Brazylijskie wytyczne **NDDBAN 2017** w leczeniu DMD rekomendują w pierwszej linii prednizon lub prednizolon, a jako alternatywę – deflazacort. Amerykańskie wytyczne **AAN 2016** wskazały, że deflazacort i prednizon mogą być równoważne w poprawie funkcji motorycznych, przy czym prednizon może być związany z większym przyrostem masy ciała w pierwszych latach leczenia niż deflazacort, który z kolei może być związany z większym ryzykiem zaćmy niż prednizon. Wskazano również, że prednizon 0,75 mg / kg / dobę wiąże się ze znacznym ryzykiem przybierania na wadze, nadmiernego owłosienia i wyglądu cushingoidy.

Tabela 7. Przegląd interwencji farmakologicznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w miopatiach dla populacji pediatrycznej

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
SEN* 2019 HISZPANIA	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	<p>Postęp DMD zmienił się w ostatnich latach dzięki wdrożeniu wczesnego leczenia wielodyscyplinarnego w tym podawanie kortykosteroidów i prawidłowe wsparcie oddychania, pracy serca, odżywiania, fizjoterapia i leczenie ortopedyczne oraz dalsze działania, które stabilizują lub zmniejsza tempo progresji.</p> <p>Tradycyjne leczenie opiera się na stosowaniu kortykosteroidów, biorąc pod uwagę ich długofalowy korzystny wpływ na motorykę, funkcja serca i układu oddechowego [I, A]. Zalecamy rozpoczęcie leczenia, gdy funkcje motoryczne dziecka osiągają stabilny poziom (4-6 lat) [IV, U]. Pomocne w identyfikacji tego momentu może być zastosowanie skal klinicznych i funkcjonalnych zidentyfikuj ten moment^{51,52} [III, C]. Kontrowersyjne jest czy leczenie kortykosteroidami powinno być utrzymane po utracie chodzenia. Ostatnie badania wykazały, że siła kończyny górnej jest zachowana, postęp skoliozy jest zmniejszony, a zaangażowanie serca i płuc jest opóźnione, jeśli kortykoterapia jest kontynuowana [IV, U]. Zalecany krajowy program szczepień musi być zakończony przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami i należy wykazać odporność na ospę wietrzną [IV, U]. Stosowanymi kortykosteroidami są prednizon i deflazacort. Przerwywane podawanie jest mniej skuteczne, ale jest powiązane z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Najczęściej stosowane schematy leczenia są następujące: a) 0,75 mg / kg / dobę prednizon; (b) 0,9 mg / kg / dzień deflazacort oraz (c) 0,75 mg / kg / dzień prednizon w przemiennych dniach lub w 10 kolejnych dniach, a następnie 10 dni odpczynku. <u>Chociaż oba leki wykazały podobną skuteczność w poprawie siły i funkcji mięśni [I, A], to nowsze badania sugerują, że ciągłe leczenie deflazacortem jest na ogół bezpieczniejsze [I, A]. Prednizon i prednizolon mają działanie przeciwzapalne i zwiększają siłę mięśni szkieletowych, natomiast deflazacort promuje również ich regenerację. Znaczny odsetek pacjentów nie toleruje długotrwałego stosowania kortykosteroidów i doświadczają działań niepożądanych, podczas gdy inni nie reagują zadowolająco na leczenie. Dawka kortykosteroidów jest ogólnie zwiększana wraz ze wzrostem dziecka pod warunkiem, że niekorzystne efekty są możliwe do opanowania, dopóki dziecko nie waży w przybliżeniu 40 kg. Gdy pacjenci nie odczuwają znaczących działań niepożądanych, ustalona dawka jest utrzymywana podczas fazy nieambulatoryjnej. Jeśli niekorzystne skutki nie są łatwe do opanowania, dawka zostaje zmniejszona o 30% przed rozważeniem przerwania leczenia.</u></p> <p><i>Zastosowano kryteria oceny poziomu dowodów i stopień zalecenia według Amerykańskiej Akademii Neurologii, szczegóły pod tabelą</i></p>
Żuber 2019 POLSKA	Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe	<p>Wytyczne przygotowano na podstawie dokumentu Enders F.B., Bader-Meunier B., Baildam E. et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (2): 329–340</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby reżim indukcyjny dla leczenia nowych pacjentów z JDM opierał się na wysokiej dawce kortykosteroidów (doustnie lub dożylnie) w połączeniu z MTX. • W umiarkowanie ciężkim JDM należy podać duże dawki systemowych kortykosteroidów doustnie lub dożylnie. • Należy podać duże dawki kortykosteroidów dożylnie, jeśli istnieją obawy o absorpcję. • Dawkę kortykosteroidów należy zmniejszać jeśli pacjent wykazuje poprawę kliniczną. • Dodanie MTX lub cyklosporyny A prowadzi do lepszej kontroli choroby niż sam prednizon; profile bezpieczeństwa sprzyjają kombinacji metotreksatu z prednizolonem. • MTX należy rozpocząć od dawki 15–20 mg / m² / tydzień (maksymalna dawka bezwzględna wynosząca 40 mg / tydzień) najlepiej podawać podskórną na początku choroby. • Jeśli nowo zdiagnozowany pacjent ma niewystarczającą odpowiedź na leczenie, intensyfikację leczenia należy rozważyć w ramach pierwszych 12 tygodni, po konsultacji z ekspertami. • Immunoglobuliny dożylnie mogą być przydatnym dodatkiem w leczeniu opornych chorób, kiedy widoczne są objawy skórne. • MMF może być użyteczną terapią w przypadku mięśni i choroby skóry (w tym kalcynozy). • Utrzymująca się choroba skóry odzwierciedla trwającą układową chorobę układową i dlatego należy leczyć poprzez zwiększenie układowej immunosupresji. • Miejscowe zastosowanie takrolimus (0,1%) / sterydów mogą szczególnie pomóc w zlokalizowanej chorobie skóry na objawowe zaczerwienienie lub swędzenie. • U pacjentów nietolerujących metotreksat zamienić na inny DMARD, w tym cyklosporynę A lub MMF. • Dla pacjentów z ciężką chorobą (np. znaczne zajęcie narządów / rozległa wrzodząca choroba skóry), należy rozważyć dodanie dożylnego cyklofosfamidu. • Można rozważyć zastosowanie terapii przeciw TNF w przypadku choroby opornej na leczenie; inf ksymb lub adalimumab • są uprzywilejowani w stosunku do etanerceptu. • W obecności rozwijających się lub zdiagnozowanej kalcynozy, nasilenie terapii immunosupresyjnej powinno być rozważone. • Nie ma wysokiego poziomu dowodów na to, kiedy zatrzymać terapię; jednak może

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>to rozważyć wycofanie leczenia, gdy pacjent nie przyjmował sterydów i był w remisji na metotreksacie (lub alternatywnym DMARD) przez minimum 1 rok.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia zubożenia komórek B (rytuksymab) może być uważana za terapię wspomagającą dla osoby z chorobą oporną na leczenie. Klinicyści powinni pamiętać, że rytuksymab może działać do 26 tygodni.
<p>DMDCCWG 2018 USA, UK, Kanada</p>	<p>Dystrofia mięśniowa Duchenne'a</p>	<p>Fizjoterapiami leczenie glikokortykoidami, pozostają podstawą leczenia DMD i powinny być kontynuowane po utracie zdolności chodzenia. Wykazano, że długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami obejmuje utratę zdolności chodzenia w późniejszym wieku, zachowanie funkcji kończyny górnej i funkcji oddechowych oraz uniknięcie operacji skoliozy. Ostatnie badania potwierdzają korzyści rozpoczynania glikokortykoidów u młodszych dzieci, zanim nastąpi znaczne pogorszenie fizyczne. Chociaż korzyści płynące z leczenia glikokortykosteroidami są dobrze ustalone, to pozostaje niepewność co do tego, które glukokortykoidy są najlepsze i w jakich dawkach. Niepewności te zwiększają ryzyko niewłaściwego leczenia lub nadmiernej terapii, co może zakłócać wyniki badań innowacyjnych terapii. Szeroka skala obserwacji naturalnego przebiegu choroby i badania kohortowe potwierdzają przedłużenie zdolności chodzenia od średnio 10,0 lat u osób leczonych kortykosteroidami krócej niż 1 rok do średnio 11,2 lat u osób leczonych codziennie prednizonem i 13,9 lat w przypadku osoby przyjmującej codziennie deflazacort. W kilku badaniach nad prednizonem podawanym w weekendy wykazano skuteczność równą dawce dziennej. W badaniu RCT fazy III z podwójnie ślepią próbą porównującym deflazacort 0,9 mg / kg dziennie, deflazacort 1,2 mg / kg dziennie, prednizon 0,75 mg / kg dziennie i placebo, we wszystkich grupach terapeutycznych poprawiła się siła mięśni w porównaniu z placebo, a deflazacort wiązał się z mniejszym przyrostem masy ciała niż prednizon. Stosunek korzyści do ryzyka deflazacortu w porównaniu z prednizonem jest badany dalej w trwającej podwójnie zaślepionej próbie.</p>
<p>NDDBAN 2017 Brazylia</p>	<p>Dystrofia mięśniowa Duchenne'a</p>	<p>Wszyscy pacjenci, u których zdiagnozowano DMD, powinni mieć przepisane glikokortykoidy (poziom dowodu: 1A, klasa rekomendacji: A).</p> <p>Terapia glukokortykoidami jest zalecana dla tych chłopców z DMD, którzy są w grupie wiekowej od dwóch do pięciu lat, najlepiej w fazie plateau deficytu ruchowego (znanej również jako faza 2) lub nawet w fazie spadku funkcji ruchowej (znanej jako faza 3), i dla wszystkich chłopców powyżej wieku pięciu lat bez względu na status funkcjonalny (poziom dowodu: 4C, klasa zalecenia: C). Szeroka dostępność badań genetycznych u pacjentów z wysokim podejrzeniem diagnostycznym umożliwiła wcześniejsze rozpoznanie DMD. Niektóre przykłady to przypadki z wywiadem rodzinnym i / lub wczesnym poporodowym testem na kinazę keratynową w surowicy. Jednak ze względu na niedojrzałość immunologiczną i możliwość przedwczesnego zamknięcia płytki nasadowej, recepty na glikokortykoidy nie należy oferować chłopcom w wieku poniżej dwóch lat i należy je dokładnie omówić z rodziną osób w grupie wiekowej od dwóch do trzech lat, biorąc pod uwagę utrwalenie się znacznego upośledzenia funkcjonalnego w zakresie nabywania umiejętności motorycznych (poziom dowodu: 5, klasa rekomendacji: D, opinia eksperta).</p> <p>Pierwsze badania koncentrujące się na terapii glikokortykoidami u chłopców z DMD wykazały, że prednizon w dawce 0,75 / mg / kg / dobę może osiągnąć znaczące efekty w zakresie funkcji motorycznych w okresie sześciu miesięcy. Późniejsze badania wykazały, że różne leki z odpowiednią dawką wykazały podobne efekty: prednizon lub prednizolon 0,75 mg / kg dziennie (poziom dowodów: 1A, klasa rekomendacji: A) lub deflazacort 0,9 do 1 mg / kg dziennie (poziom dowodów: 3C, klasa rekomendacji: C). Oceniono kilka różnych schematów leczenia, ale nie tak szeroko, jak powyższe schematy dzienne. Te różne schematy mają na celu zminimalizowanie efektów ubocznych i / lub poprawę przestrzegania leczenia. Podobne wyniki jak dla standardowych dawek glukokortykoidów osiągnięto w przypadku przerywanych dawek prednizolonu 0,75 mg „10 dni na terapii i 10 dni przerwy” oraz prednizonu 5 mg / kg w każdy weekend (poziom dowodu: 2B, klasa rekomendacji: B). Nieznacznie zmniejszony wpływ na funkcję motoryczną zaobserwowano również w schemacie prednizonu 0,3 mg / kg dziennie, ale z mniejszymi efektami ubocznymi. Dlatego zalecanym leczeniem pierwszego rzutu byłby prednizon 0,75 mg / kg lub prednizolon 0,75 mg / kg dziennie, a następnie prednizon lub prednizolon w dawkach przerywanych (10 dni na leczeniu i 10 dni przerwy), przy czym alternatywa jest stosowanie deflazacortu 0,9–1 mg / kg dziennie.</p> <p><i>Poziom dowodów i odpowiadający jemu stopień rekomendacji:</i> <i>Badania RCT/przegląd systematyczny: 1A</i> <i>Badania kohortowe: 2B</i> <i>Badanie kontrolno-kontrolne: 3B</i> <i>Opis serii przypadków: 4C</i> <i>Opinia eksperta: 5D</i></p>
<p>AAN* 2016 USA</p>	<p>Dystrofia mięśniowa Duchenne'a</p>	<p>U dzieci z DMD należy zastosować prednizon w celu poprawy siły (poziom B) i czynności płuc (poziom B). Prednizon może być oferowany w celu poprawy funkcji motorycznych (poziom C), zmniejszenia potrzeby operacji skoliozy (poziom C) i opóźnienia wystąpienia kardiomiopatii o 18 lat (poziom C). Deflazacort może być oferowany w celu poprawy siły i czasu funkcji motorycznych oraz opóźnienia wieku, w którym dochodzi do utraty zdolności chodzenia o 1,4–2,5 roku (poziom C). Deflazacort może być oferowany w celu poprawy czynności płuc, zmniejszenia potrzeby operacji skoliozy, opóźnienia wystąpienia kardiomiopatii i zwiększenia przeżycia po 5–15 latach obserwacji (poziom C dla każdego). <u>Deflazacort i prednizon mogą być równoważne w poprawie funkcji motorycznych (poziom C). Prednizon może być związany z większym przyrostem masy ciała w</u></p>

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p><u>pierwszych latach leczenia niż deflazacort (poziom C). Deflazacort może być związany z większym ryzykiem zaćmy niż prednizon (poziom C). Preferowanym schematem dawkowania prednizonu jest 0,75 mg / kg / dzień (poziom B). W ciągu 12 miesięcy prednizon 10 mg / kg / weekend jest równie skuteczny (poziom B), bez dostępu do danych długoterminowych. Prednizon 0,75 mg / kg / dobę wiąże się ze znacznym ryzykiem przybierania na wadze, nadmiernego owłosienia i wyglądu cushingoidy (poziom B).</u></p>
<p>AAN 2015 USA</p>	<p>Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa</p>	<p>Celem terapii w FSHD jest poprawa siły i/lub funkcji mięśni. Do niedawna leżąca u podstaw patofizjologia FSHD była nieznaną, dlatego badania farmakologiczne koncentrowały się na poprawie masy i siły mięśni, podczas gdy badania chirurgiczne nad naprawą mięśni szkaplerza były motywowane wysiłkami na rzecz poprawy funkcji pomimo obecności osłabienia.</p> <p>Na podstawie 2 badań klasy I oceniających wpływ doustnego albuterolu na siłę w FSHD, wysoce prawdopodobne jest, że albuterol jest nieskuteczny w poprawianiu siły mięśni. Dane są niewystarczające, aby ocenić skuteczność albuterolu w leczeniu bólu i zmęczenia mięśni. Badanie klasy I nad działaniem inhibitora miostatyny (MYO-029) podawanym dożylnie nie wykazało znaczącej poprawy siły mięśni. <u>Dane są niewystarczające, aby potwierdzić lub obalić wpływ prednizonu (badanie 1 klasy IV) lub diltiazemu (badanie 1 klasy IV) na siłę mięśni.</u></p> <p>Ocena badań wg: <i>American Academy of Neurology. Clinical Practice Guidelines Process Manual, 2004 ed. St. Paul, MN: The American Academy of Neurology; 2004. Available at: https://www.aan.com/Guidelines/Home/Development.</i> <i>American Academy of Neurology. Clinical Practice Guidelines Process Manual, 2011 ed. St. Paul, MN: The American Academy of Neurology; 2011. Available at: https://www.aan.com/Guidelines/Home/Development.</i></p>
<p>AAN 2014 USA</p>	<p>Dystrofie mięśni kończyn, w tym dziedziczne miopatie ciałał inkluzyjnych, dystrofia mięśniowa Emery-Dreifussa, dystrofia mięśniowa Beckera i objawowe nosicielstwo mutacji dystrofinowych.</p>	<p>W przypadku pacjentów z podejrzeniem dystrofii mięśniowej lekarze powinni stosować podejście kliniczne prowadzące do diagnozy genetycznej na podstawie fenotypu klinicznego, wzoru dziedziczenia, i związanymi z nimi objawami. Lekarze powinni skierować nowo zdiagnozowanych pacjentów z podtypem LGMD i wysokim ryzykiem powikłań sercowych do oceny kardiologicznej, nawet jeśli są bezobjawowe z kardiologicznego punktu widzenia (poziom B). W przypadku pacjentów z LGMD ze znanym wysokim ryzykiem niewydolności oddechowej, lekarze powinni uzyskać okresowe badania czynności płuc (poziom B). Lekarze powinni skierować pacjentów z dystrofią mięśniową do kliniki, która ma dostęp do lekarzy wielu specjalności dedykowanych pacjentom z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (poziom B). Klinicyści nie powinni oferować pacjentom z LGMD terapii genowej, przeszczepu mioblastów, przeciwciał neutralizujących miostatynę lub hormonów wzrostu poza badaniami badawczymi mającymi na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwo leczenia (poziom R).</p> <p>Do kortykosteroidów odniesiono się tylko w zakresie leczenia dystrofii mięśniowej Beckera. 12-miesięczne randomizowane badanie skrzyżowane obejmujące 4 chłopców wskazało dowody na prawdopodobną skuteczność prednizonu 0,35 g / kg / dzień w zakresie poprawy izometrycznej siły mięśni u pacjentów z BMD po 3 miesiącach leczenia.</p> <p><i>Poziom rekomendacji według American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual, 2011 ed. St. Paul, MN: AmericanAcademy of Neurology; 2011</i></p>
<p>ICSCCM 2012, ICSCCMD 2010</p>	<p>Miopatie wrodzone (2012), Wrodzone dystrofie mięśniowe (2010)</p>	<p>Wytyczne dotyczą głównie interwencji niefarmakologicznych, m.in. wsparcia oddechowego, diagnostyki, genetyki, wywiadu, ortopedii, rehabilitacji, chirurgii, odżywiania. <u>Nie zawierają informacji o prednizonie/prednizolonie ani żadnych innych kortykosteroidach.</u></p> <p>W ramach opieki oddechowej rekomenduje się podawanie szczepionek przeciwko pneumokokom i grypie oprócz rutynowych szczepień.</p> <p>Odnotowano skuteczne leczenie sporadycznej późnej miopatii nemalinowej wlewami z immunoglobulin (z lub bez dodatkowej immunosupresją) oraz melfalan plus przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Wytyczne wspominają o leczeniu refluksu za pomocą inhibitorów pompy protonowej, H2-blokerów i leków zobojętniających sok żołądkowy.</p> <p>Nadmierne wydzielanie jamy ustnej jest częstym problemem u dzieci z wrodzonymi miopatiami. Wynika to często z osłabienia opuszki i twarzy, co powoduje trudności w zamykaniu warg i polykaniu płwociny. Sugerowano różne schematy leczenia, oprócz odsysania, ale nie ma zgody co do zaleceń dotyczących problemu ślinotoku. Ćwiczenia wzmacniające wargi (np. instrument dęty) były skuteczne w kilku przypadkach. Zastrzyki z toksyny botulinowej i podwiązania ślinianek nie są zalecane dla tej grupy pacjentów. Leki przeciwcholinergiczne podawane ogólnoustrojowo (np. skopolamina, hiosyna) mogą być skuteczne, ale należy je stosować ostrożnie, ponieważ mogą powodować zagęszczenia wydzieliny prowadząc do większych trudności w usuwaniu z dróg oddechowych i zaparć. Ślinienie jest wyraźnie obszarem wymagającym dalszych badań w celu znalezienia odpowiedniego leczenia. Takie dalsze badania mogą obejmować alternatywne podejście do stosowania leków antycholinergicznych, takie jak miejscowe podawanie atropiny. Niedawne małe badanie przedstawiło zachęcające dowody na to, że suplementacja L-tyrozyny może zmniejszyć luszczycę u dzieci z miopatią nemalinową.</p>

DMD - Duchenne muscular dystrophy - dystrofia mięśniowa Duchenne'a; JDM - juvenile dermatomyositis - młodzieńcze zapalenie skóry-mięśniowe; MTX - methotrexate - metotreksat; MMF - mycophenolate mofetil - mykofenolan mofetylu; DMARD - disease-modifying antirheumatic drugs - leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby; DMDCCWG - DMD Care Considerations Working Group; SEN - Sociedad Espanola de Neurologia; NDDBAN - Neuromuscular Disorders Department of the Brazilian Academy of Neurology; FSHD -

facioscapulohumeral muscular dystrophy - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa; LGMD - limb-girdle muscular dystrophy - dystrofia mięśniowa kończyny dolnej; ICSCCM - International Committee on Standard of Care for Congenital Myopathies; AAN – American Academy of Neurology; ICSCCMD - International Committee on Standard of Care for Congenital Muscular Dystrophy

**Kryteria oceny poziomu dowodów i stopień zalecenia według Amerykańskiej Akademii Neurologii:*

Poziomy dowodów:

Klasa I: Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne o następujących cechach: zaślepienie, z jasno określonym głównym celem, kryteriami włączenia i wyłączenia oraz z odpowiednią rejestracją rezygnacji uczestników.

Klasa II: Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne niespełniające co najmniej jednej z wyżej wymienionych cech.

Klasa III: Każda inna kontrolowana próba kliniczna

Klasa IV: Reszta badań, w tym konsensus, opinie ekspertów

Stopnie rekomendacji:

A: Uznany za skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy (co najmniej 2 badania klasy I)

B: Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy (badanie klasy I lub 2 badania klasy II)

C: Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy (badanie klasy II lub 2 klasy III stadnina koni)

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających prednizon we wskazaniu miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 26.05.2020 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania prednizonu w ocenianym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających prednizon w leczeniu miopatii wrodzonej u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono 15 i 18 maja 2020 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Wrodzona miopatia u dzieci do 18 roku życia	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Prednizon	Interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne. W przypadku nieodnalezienia dowodów wyższej jakości włączane będą serie i opisy przypadków.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Nie dotyczy.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Nie dotyczy.

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz medycznych nie odnaleziono żadnych badań nad zastosowaniem prednizonu we wrodzonej miopatii u dzieci do 18 roku życia.

Ze względu na brak odnalezionych danych, poniżej przedstawiono publikację, na którą powołała się w swojej opinii dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej. Jednakże należy podkreślić, że wspomniany przez eksperta przegląd systematyczny dotyczy dystrofii mięśniowej Duchenne'a, która w świetle oficjalnej klasyfikacji nie jest miopatią wrodzoną.

Matthews 2016 - przegląd systematyczny Cochrane

Cel: Ocena wpływu kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, zdolności funkcjonalnej i jakości życia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD). Celem jest również sprawdzenie, czy korzyści z leczenia są długotrwałe (ponad 2 lata) oraz ocena zdarzeń niepożądanych. Przedmiotem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych preparatów i schematów kortykosteroidów.

Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono 16.02.2016 r. w bazach: Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL Plus oraz LILACS. Konsultowano się z autorami opublikowanych badań i ekspertami. Przeszukano także referencje w zidentyfikowanych publikacjach oraz rejestry badań klinicznych. Do przeglądu włączano badania RCT lub quasi-RCT dotyczące stosowania kortykosteroidów (np. prednizonu, prednizolonu i deflazakortu) podawanych min. 3 miesiące u pacjentów z rozpoznaniem DMD. Autorzy rozważali porównanie różnych kortykosteroidów, schematów oraz porównania kortykosteroidy vs placebo.

Wyniki: Zidentyfikowano 12 badań (667 pacjentów) i 2 jeszcze trwające badania. Nie wszystkie opublikowane badania dostarczają kompletnych danych o wynikach. Pierwszorzędowy punkt końcowy: w jednym dwuletnim badaniu RCT dot. deflazakortu (n=28) zidentyfikowano jako punkt końcowy przedłużenie zdolności chodzenia, ale dane nie były wystarczające do wyciągnięcia wniosków.

Drugorzędowe punkty końcowe: metaanalizy wykazały, że kortykosteroidy (0,75 mg / kg / dobę prednizon lub prednizolon) poprawiły siłę mięśni i ich funkcje w porównaniu z placebo przez sześć miesięcy (dowody umiarkowanej jakości z mx. 4 RCT). Dane z pojedynczych badań wykazały, że 0,75 mg/kg/dzień przewyższa 0,3 mg/kg/dzień w większości pomiarów siły i funkcji, przy niewielkich dowodach na dalsze korzyści przy 1,5 mg/kg/dzień. Zaobserwowano poprawę czasu potrzebnego do podniesienia się z podłogi (objaw Gowersa), czasowego marszu, czasu wspinania czterostopniowego, zdolności do podnoszenia ciężarów, oceny funkcji nóg i wymuszonej zdolności życiowej. W jednym badaniu RCT (n = 66) odnotowano lepszą siłę, funkcję i jakość życia przy codziennym stosowaniu prednizonu 0,75 mg/kg/dzień po 12 miesiącach. Inne badanie RCT (n = 28) wykazało, że deflazakort ustabilizował siłę mięśni w porównaniu z placebo po dwóch latach, jednak wyniki testów czynnościowych były zbyt nieprecyzyjne, aby można było wyciągnąć wnioski.

W badaniu RCT z podwójnie ślepą próbą (n = 64), w dużej mierze przy niskim risk of bias, porównującym codzienne stosowanie prednizonu (0,75 mg/kg/dzień) z prednizonem stosowanym wyłącznie w weekend (5 mg/kg/dzień weekendowy), nie stwierdzono ogólnej różnicy w sile i funkcjach mięśni w ciągu 12 miesięcy (dowody od umiarkowanej do niskiej jakości). Dwa małe badania RCT (n = 52) porównywały stosowanie codziennie prednizonu 0,75 mg/kg/dzień z stosowaniem deflazakortu 0,9 mg/kg/dzień, ale ze względu na rozbieżne metody badawcze porównanie siły i funkcji mięśni było ograniczone.

Zaobserwowane działania niepożądane wykazywane częściej w przypadku kortykosteroidów to m.in.: nadmierne przybieranie na wadze, nieprawidłowości w zachowaniu, wygląd/otyłość cushingoidalny i nadmierny wzrost włosów. Wzrost włosów i wygląd cushingoidalny były częstsze przy dawkowaniu 0,75 mg/kg/dzień niż 0,3 mg/kg/dzień prednizonu. Dane bardzo niskiej jakości sugerowały mniejszy przyrost masy ciała po deflazakorcie niż po prednizonie po 12 miesiącach i brak różnicy w nieprawidłowościach behawioralnych. Dane są niewystarczające, aby ocenić ryzyko złamań lub zaćmy dla jakiegokolwiek porównania.

Badania nierandomizowane potwierdzają dowody badań RCT w wykazaniu poprawy korzyści funkcjonalnych z stosowania kortykosteroidów. Badania te sugerują trwałe korzyści przez okres do 66 miesięcy. Działania niepożądane występowały często, chociaż ogólnie można je było opanować.

Wnioski: Dane umiarkowanej jakości z badań RCT wskazują, że leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcjonowanie mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) i siłę do dwóch lat. Brak jest dowodów innych niż z badań bez randomizacji, aby ustalić wpływ kortykosteroidów na przedłużenie chodzenia. W krótkim okresie działania niepożądane były znacznie częstsze w przypadku kortykosteroidów niż placebo, ale nie były klinicznie ciężkie. Autorzy nie mogą ocenić długoterminowych korzyści i zagrożeń wynikających z leczenia kortykosteroidami lub schematów przerywanych na podstawie opublikowanych RCT.

7.4.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Encorton

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię.

U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu.

Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta.

Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakiem czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami.

Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze.

Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie.

W przypadku półpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo.

Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią.

Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności

i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hypoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu.

Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.

W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.

Dzieci leczone długotrwale należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.

U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.

U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej.

Preparat Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Odnalezione komunikaty na stronach EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa prednizonu.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 18 lutego 2020

Substancja czynna	Prednisonum
Kategoria dostępności refundacyjnej	Dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	Ryczałt / Bezpłatny do limitu
Grupa limitowa	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kortykoidy do podawania doustnego - prednison
Zakres wskazań objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* • Nowotwory złośliwe <p>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

*http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2020 r., poz. 11), leki zawierające prednison są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.

Tabela 10. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	8,32	1,18	ryczałt / bezpłatny do limitu
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	20,34	11,84	ryczałt / bezpłatny do limitu
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	27,95	23,68	ryczałt / bezpłatny do limitu
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	29,60	29,60	ryczałt / bezpłatny do limitu
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	12,09	5,92	ryczałt / bezpłatny do limitu

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej i terapii, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach ocenianego wskazania off-label na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 945), pismem z dnia 05.05.2020 r. znak PLR.4504.321.2020.DK

(data wpływu do AOTMiT: 06.05.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- prednisonum,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia.

Problem zdrowotny

Miopatie wrodzone to choroby mięśni uwarunkowane genetycznie, w których na podstawie badania histopatologicznego wycinka mięśniowego zidentyfikowano swoiste zmiany strukturalne włókien mięśniowych. Nieprawidłowości strukturalne włókien mięśniowych ujawniają się klinicznie osłabieniem mięśni i napięcia mięśniowego.

Miopatie wrodzone są spowodowane mutacjami genów warunkujących prawidłową czynność elementów kurczliwych komórek mięśniowych w przeciwieństwie do dystrofii mięśniowych, wywołanych zazwyczaj destabilizacją błony komórkowej lub błony jądrowej komórek mięśniowych.

To grupa chorób heterogennych, zarówno klinicznie, jak i genetycznie. Swoiste dla danej miopatii wrodzonej zmiany histopatologiczne mogą być wywołane mutacjami różnych genów, natomiast mutacja pojedynczego genu może być przyczyną różnych miopatii, nawet w jednej rodzinie. Na przykład mutacja α -tropomiozyny może stać się przyczyną miopatii nitkowatej lub wrodzonej dysproporcji typów włókien mięśniowych.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla prednisonu w przypadku pacjentów pediatrycznych z miopatią wrodzoną będzie prawdopodobnie leczenie objawowe obejmujące fizykoterapię.

Analiza skuteczności

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko dwie rekomendacje odnoszącą się do miopatii wrodzonych **ICSCCMD 2010**, **ICSCCM 2012**, które dotyczyły głównie interwencji nefarmakologicznych i nie zawierały informacji

o kortykosteroidach. Ze względu na odległą datę publikacji wspomnianych wytycznych oraz brak odniesienia do kortykosteroidów rozszerzono wyszukiwanie wytycznych na miopatie o podłożu genetycznym w populacji pediatrycznej, które nie są kwalifikowane do „miopatii wrodzonych”. W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji farmakologicznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w miopatiach o podłożu genetycznym dla populacji pediatrycznej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi prednizon jest rekomendowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera (**SEN 2019**, **DMDCCWG 2018**, **NDDBAN 2017**, **AAN 2016**) i młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (**Żuber 2019**). W przypadku dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej (**AAN 2015**) uznano, że dane są niewystarczające, aby potwierdzić lub obalić wpływ prednisonu na siłę mięśni. Rekomendacje,

które wskazują na korzystny efekt kliniczny prednisonu wspominają o lepszej kontroli choroby (młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe) oraz działaniu przeciwzapalnym i zwiększającym siłę mięśni szkieletowych (dystrofia mięśniowa Duchenne'a).

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania prednizonu w ocenianym wskazaniu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej i terapii, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach ocenianego wskazania off-label na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Opinia ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej. Wg eksperta istotny klinicznie punkt końcowy u pacjentów z miopatią wrodzoną to: „zaprzestanie samodzielnego chodzenia, wystąpienie kardiomiopatii oraz przeżywalność”. Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska zwróciła również uwagę, że „wrodzone miopatie są heterogenną grupą do której zaliczają się miopatie „klasyczne” oraz część autorów włącza do tej grupy dystofinopatie. Dystrofia mięśniowa Duchenne’a jest leczona sterydami.”

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AAN 2014	Narayanaswami, Pushpa, et al. "Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine." <i>Neurology</i> 83.16 (2014): 1453-1463.
AAN 2015	Tawil, Rabi, et al. "Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine." <i>Neurology</i> 85.4 (2015): 357-364.
AAN 2016	Gloss, David, et al. "Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology." <i>Neurology</i> 86.5 (2016): 465-472.
DMDCCWG 2018	Birnkrant, David J., et al. "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management." <i>The Lancet Neurology</i> 17.3 (2018): 251-267.
ICSCCM 2012	Wang, Ching H., et al. "Consensus statement on standard of care for congenital myopathies." <i>Journal of child neurology</i> 27.3 (2012): 363-382.
ICSCCMD 2010	Wang, Ching H., et al. "Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies." <i>Journal of child neurology</i> 25.12 (2010): 1559-1581.
NDDBAN 2017	Araujo, Alexandra PQC, et al. "Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives." <i>Arquivos de neuro-psiquiatria</i> 75.8 (2017): 589-599.
Robaszkiewicz 2011	Robaszkiewicz, Katarzyna, and Joanna Moraczewska. "Wrodzone miopatie-choroby mięśni szkieletowych związane z zaburzeniami struktury i funkcji filamentu aktynowego." <i>Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej</i> 65 (2011).
SEN 2019	Osorio, A. Nascimento, et al. "Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy." <i>Neurología (English Edition)</i> 34.7 (2019): 469-481.
Żuber 2018	Żuber, Zbigniew. "Current recommendations regarding the management of juvenile dermatomyositis." <i>Forum Reumatologiczne</i> . Vol. 4. No. 4. 2018.

Pozostałe publikacje

Butterfield 2019	Butterfield, Russell J. "Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy." <i>CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology</i> 25.6 (2019): 1640-1661.
Cassandrini 2017	Cassandrini, Denise, et al. "Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools." <i>Italian journal of pediatrics</i> 43.1 (2017): 101.
ChPL Encorton	http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
Iannaccone 2013	Iannaccone ST, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. <i>Continuum (Minneapolis, Minn)</i> . 2013;19(6 Muscle Disease):1509-1534.
Matthews 2016	Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 5. Art. No.: CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub4
NORD 2020	https://rarediseases.org/rare-diseases/myopathy-congenital-batten-turner-type/
Tomczykiewicz K.	https://podyplopie.pl/wiedza/neurologia/209_miopatie-wrodzone

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 15.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR encorton*[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract])) AND (((((Congenital myopathy[MeSH Terms]) OR "Myopathies, Structural, Congenital"[Mesh]) OR ((Myopath*[Title/Abstract]) AND (((((Congenital*[Title/Abstract]) OR Centronuclear[Title/Abstract]) OR Nemaline[Title/Abstract]) OR Myotubular[Title/Abstract]) OR ((Tubular[Title/Abstract]) AND Aggregate[Title/Abstract])))) OR (((Congenital*[Title/Abstract]) AND (((Fiber[Title/Abstract]) AND Type[Title/Abstract])) OR Fiber-Type[Title/Abstract])) AND Disproportion*[Title/Abstract])) OR Central core disease[Title/Abstract])	15
#26	Search (((Congenital myopathy[MeSH Terms]) OR "Myopathies, Structural, Congenital"[Mesh]) OR ((Myopath*[Title/Abstract]) AND (((((Congenital*[Title/Abstract]) OR Centronuclear[Title/Abstract]) OR Nemaline[Title/Abstract]) OR Myotubular[Title/Abstract]) OR ((Tubular[Title/Abstract]) AND Aggregate[Title/Abstract])))) OR (((Congenital*[Title/Abstract]) AND (((Fiber[Title/Abstract]) AND Type[Title/Abstract])) OR Fiber-Type[Title/Abstract])) AND Disproportion*[Title/Abstract])) OR Central core disease[Title/Abstract]	9099
#25	Search Central core disease[Title/Abstract]	416
#24	Search ((Congenital*[Title/Abstract]) AND (((Fiber[Title/Abstract]) AND Type[Title/Abstract])) OR Fiber-Type[Title/Abstract])) AND Disproportion*[Title/Abstract]	165
#23	Search Disproportion*[Title/Abstract]	36045
#22	Search (((Fiber[Title/Abstract]) AND Type[Title/Abstract])) OR Fiber-Type[Title/Abstract]	19733
#21	Search Fiber-Type[Title/Abstract]	4462
#20	Search (Fiber[Title/Abstract]) AND Type[Title/Abstract]	19733
#19	Search Type[Title/Abstract]	1983832
#18	Search Fiber[Title/Abstract]	152492
#17	Search (Myopath*[Title/Abstract]) AND (((((Congenital*[Title/Abstract]) OR Centronuclear[Title/Abstract]) OR Nemaline[Title/Abstract]) OR Myotubular[Title/Abstract]) OR ((Tubular[Title/Abstract]) AND Aggregate[Title/Abstract]))	3342
#16	Search Myopath*[Title/Abstract]	26848
#15	Search (((((Congenital*[Title/Abstract]) OR Centronuclear[Title/Abstract]) OR Nemaline[Title/Abstract]) OR Myotubular[Title/Abstract]) OR ((Tubular[Title/Abstract]) AND Aggregate[Title/Abstract]))	251888
#14	Search (Tubular[Title/Abstract]) AND Aggregate[Title/Abstract]	271
#13	Search Aggregate[Title/Abstract]	46380
#12	Search Tubular[Title/Abstract]	79315
#11	Search Myotubular[Title/Abstract]	437
#10	Search Nemaline[Title/Abstract]	887
#9	Search Centronuclear[Title/Abstract]	456
#8	Search Congenital*[Title/Abstract]	250614
#7	Search "Myopathies, Structural, Congenital"[Mesh]	1275
#6	Search Congenital myopathy[MeSH Terms]	7284
#5	Search (((("Prednisone"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract]) OR encorton*[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract])	53090
#4	Search Dehydrocortisone[Title/Abstract]	31
#3	Search encorton*[Title/Abstract]	78
#2	Search Prednison*[Title/Abstract]	28801

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Prednisone"[Mesh]	39166

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Prednison*" .ab,kw,ti.	42432
#2	"encorton*" .ab,kw,ti.	46
#3	Dehydrocortisone.ab,kw,ti.	8
#4	1 or 2 or 3	42471
#5	"Congenital*" .ab,kw,ti.	265683
#6	Centronuclear.ab,kw,ti.	602
#7	Nemaline.ab,kw,ti.	1035
#8	Myotubular.ab,kw,ti.	546
#9	Tubular.ab,kw,ti.	83904
#10	Aggregate.ab,kw,ti.	51092
#11	9 and 10	309
#12	5 or 6 or 7 or 8 or 11	267051
#13	"Myopath*" .ab,kw,ti.	34239
#14	12 and 13	4527
#15	Fiber.ab,kw,ti.	152391
#16	Type.ab,kw,ti.	2400867
#17	15 and 16	22188
#18	Fiber-Type.ab,kw,ti.	4817
#19	17 or 18	22188
#20	"Disproportion*" .ab,kw,ti.	43109
#21	5 and 19 and 20	183
#22	Central core disease.ab,kw,ti.	445
#23	14 or 21 or 22	4789
#24	4 and 23	9

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3921
#2	(encorton*):ti,ab,kw	4
#3	(Prednisone*):ti,ab,kw	9329
#4	(Dehydrocortisone):ti,ab,kw	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9330
#6	MeSH descriptor: [Myopathies, Structural, Congenital] explode all trees	2
#7	(Congenital myopathy):ti,ab,kw	23
#8	(Congenital*):ti,ab,kw	8276
#9	(Centronuclear):ti,ab,kw	4
#10	(Nemaline):ti,ab,kw	2
#11	(Myotubular):ti,ab,kw	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	(Tubular):ti,ab,kw	2112
#13	(Aggregate):ti,ab,kw	10181
#14	#12 and #13	13
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #14	8294
#16	(Myopath*):ti,ab,kw	914
#17	#16 and #15	27
#18	(Type):ti,ab,kw	164731
#19	(Fiber):ti,ab,kw	11843
#20	#18 and #19	2524
#21	(Fiber-Type):ti,ab,kw	285
#22	#20 or #21	2524
#23	(Disproportion*):ti,ab,kw	1967
#24	#8 and #22 and #23	0
#25	(Central core disease):ti,ab,kw	485
#26	#6 or #7 or #17 or #24 or #25	511
#27	#5 and #26	8