



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków:
Mestinson Retard, Mestinson (pyridostigmini bromidum)
we wskazaniu: miastenia**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leków:

- *Mestinson Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg,*
- *Mestinson (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/5ml.*

we wskazaniu: miastenia.

Uzasadnienie

Problem kliniczny

Miastenia (ang. Myasthenia gravis) to nabyta choroba autoimmunologiczna, która charakteryzuje się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni.

Pierwsze objawy choroby najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często pojawia się zajęcie mięśni opuszkowych powodujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, a także trudności w gryzieniu i połykaniu. Występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy oraz zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk czy wstawaniu z pozycji kucznej. Charakterystyczną cechą choroby jest apokamnoza (słabnięcie mięśni podczas wysiłku) oraz nasilenie objawów w ciągu dnia (wieczorem wyraźniejsze niż rano).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość pojawienia się przełomu miastenicznego, a w trakcie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozpoznaje się 4 stadia choroby.

Częstość występowania miastenii wynosi 50-125/mln, natomiast roczna zapadalność 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 rż. (2-3 razy



częściej chorują kobiety) i po 60 rż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

Dowody naukowe

Mechanizm działania produktów leczniczych Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum) – tabletki o przedłużonym działaniu oraz Mestinon (pyridostigmini bromidum) w postaci syropu polega na inhibicji esterazy cholinowej, enzymu rozkładającego acetylocholinę. Leki ułatwiają przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej; zwiększają siłę mięśniową oraz powodują nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów.

Mestinon zaczyna działać po ok. 2-3 h od przyjęcia, natomiast okres jego działania wynosi 4 h i w takich odstępach czasu zalecane jest podawanie.

Wszystkie rekomendacje przedstawiają podobny schemat leczenia, z wyłączeniem wytycznych japońskich 2015. We wszystkich rekomendacjach podkreśla się, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta. Zarówno europejskie, jak i amerykańskie rekomendacje przedstawiają pyridostygminę jako lek pierwszego rzutu, powołują się na badania przypadków pacjentów oraz praktykę kliniczną – EFNS/ENS 2010 i 2014, ABN 2018, PTN 2013, ABN 2018, AAN 2016, HAS 2015 oraz Czeskie Wytyczne (2009).

Zalety inhibitorów cholinoesterazy to wg. wytycznych EFNSA/ENS 2014 m.in.: szybkie działanie, bezpieczeństwo oraz brak długotrwałych działań niepożądanych. Wszystkie wytyczne odnoszą się do pirydostygminy (lek Mestinon) w tabletkach 60 mg, natomiast Francuskie Wytyczne HAS 2015 oraz Niemieckie (AWMF 2017) odnoszą się do Mestinon LP (Retard) tabletki 180 mg. Autorzy wytycznych wskazują, iż zalecany jest on głównie dla pacjentów z poranną dysfagią do przyjmowania przed snem. Natomiast żadna z wymienionych rekomendacji nie odnosi się do Mestinonu w postaci syropu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację spełniającą predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia: (Sieb 2010). W tej prospektywnej, otwartej próbie klinicznej oceniano skuteczność oraz tolerancję na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu. Wnioski autorów badania Sieb 2010 wskazują, iż produkt: zmniejsza efekty uboczne związane z receptorami muskarynergicznymi, skurcze mięśni i fluktuacje skuteczności; poprawia jakość życia pacjentów; daje możliwość zwiększenia dziennej dawki bromku pirydostygminy przy jednoczesnej redukcji częstości zdarzeń niepożądanych; potencjalnie mniejsza częstotliwość dawkowania może być szczególnie przydatna dla czynnych zawodowo młodszych pacjentów.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgody na refundację produktu leczniczego Mestimon Retard i Mestimon (syrop) otrzymało odpowiednio 10 i 1 pacjent z miastenią. W obu ww. latach sprowadzono łącznie 330 opakowań produktu Mestimon Retard (50 tabletek a 180 mg), 44 opakowania produktu Mestimon (100 tabletek a 180 mg) oraz 12 opakowań produktu Mestimon (syrop 473 ml), na łączną kwotę odpowiednio 250 800 PLN, 66 000 PLN oraz 62 400 PLN brutto. Dodatkowo z informacji Ministra Zdrowia wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu nie sprowadzono w latach 2016-2017 innych leków. Łączna kwota związana z refundacją wspomnianych wyżej produktów leczniczych wyniosła w latach 2016-2017 379 200 zł brutto.

Główne argumenty decyzji

Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta.

Polscy eksperci wskazują, że dostępność refundowanej ze środków publicznych formy retard oraz syropu jest wskazana w tej populacji chorych. Lek poprawia jakość życia chorych z ciężką miastenią trudną do prowadzenia przy pomocy krótko działającego Mestimonu, obecnie refundowanego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie informację, że we Francji refundowany jest Mestimon LP 180 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.4.2018, „Mestimon Retard, Mestimon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia”, data ukończenia: 1 marzec 2018 r.