



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Mestinon (bromek pirydostygminy)**  
**we wskazaniu:**  
miastenia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.17.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2018)

Data ukończenia: 17 czerwca 2021

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) 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.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	7
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	7
3.5. Podsumowanie .....	7
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>11</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>12</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.4.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 (nr w BIP 15/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 29/2018 (nr w BIP 15/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

### 1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45341.670.2021.2.SG dołączono dane obejmujące liczbę pozytywnie rozpatrzonych wniosków refundacyjnych w ramach importu docelowego wraz z liczbą unikalnych numerów PESEL i kosztem w podziale na produkty lecznicze Mestinon Retard oraz Mestinon Syrop.

**Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych: Mestinon Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg oraz Mestinon, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml w roku 2020 (zlecenie MZ).**

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Mestinon Retard, tabletki, 180 mg	miastenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 21</li> <li>• Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 42</li> </ul>	446	301 567,36	Kalymin retard
Mestinon, syrop, 60 mg/ml		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 3</li> <li>• Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 7</li> </ul>	57	352 566,66	

śsspż – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Cena produktu leczniczego Mestinon Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg wynosi 676,16 zł za 50 tabletek, natomiast produktu leczniczego Mestinon, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml wynosi 6 185,38 zł za opakowanie po 473 ml. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2020 r.).

W piśmie zawarto informację o innym produkcie leczniczym sprowadzonym w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu, tj. Kalymin Retard. Pismem nr PLD.45341.670.2021.4.SG z dnia 27.05.2021, w nawiązaniu do pisma zlecającego (PLD.45341.670.2021.2.SG z dn. 07.05.2021) przekazano dokładniejsze dane dla leku Kalymin retard, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego: Kalymin retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180mg, w latach 2016-2020 (pismo MZ).**

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]
Kalymin retard,, Pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 180mg	miastenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 2</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 6</li> </ul>	18 opakowań: <ul style="list-style-type: none"> <li>2016 – 3</li> <li>2017 – 3</li> <li>2018 – 6</li> <li>2019 – 3</li> <li>2020 - 3</li> </ul>	18 793,98
Cena produktu leczniczego Kalymin retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180mg, wynosi 1 044,11 zł za opakowanie 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2020 r.).				

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 14-15.06.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- światowe:
  - Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>);
- inne:
  - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
  - Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
  - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
  - National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);
  - Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org/>);
  - Association of British Neurologists (<https://www.theabn.org/>);
  - American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
  - American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *myasthenia gravis* / *miastenia*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualizację wytycznych AAN [AAN 2020], opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Opisano, że w ramach pracy nad aktualizacją wytycznych AAN 2016, dokonano przeglądu poprzednich zaleceń pod względem ich aktualności, oraz zidentyfikowano tematy do opracowania nowych zaleceń (w materiałach dodatkowych do publikacji AAN 2020 zawarto tabele podsumowujące wszystkie zalecenia, zarówno z pierwotnego dokumentu, jak i nowo sformułowane). Nie zmieniono zaleceń opisanych w AAN 2016 dotyczących stosowania pirydostygminy.

Nie odnaleziono innych wytycznych lub aktualizacji innych wytycznych uwzględnionych w poprzednim opracowaniu AOTMiT nr OT.4311.4.2018.

Podsumowanie najważniejszych informacji dot. leczenia pirydostygminą z opracowania AOTMiT nr OT.4311.4.2018:

- Wszystkie rekomendacje zaznaczają, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta.
- Tak samo europejskie jak i amerykańskie rekomendacje przedstawiają **pyridostygminę** jako lek pierwszego rzutu, powołują się na badania przypadków pacjentów oraz praktykę kliniczną. Badacze z Japonii mimo, iż rekomendują pirydostygminę w leczeniu objawowym miastenii (leczenie pierwszego rzutu) to zaznaczają, iż dowody na działanie antycholinoesteryzy są niewielkie.
- Wszystkie wytyczne odnosiły się do pirydostygminy w tabletkach 60 mg, natomiast Francuskie Wytyczne HAS 2015 oraz Niemieckie (AWMF 2017) odnoszą się do Mestinon LP (Retard) tabletki 180 mg. Natomiast żadna z wymienionych rekomendacji nie odnosiła się do Mestinonu w postaci syropu.
- Pirydostygmina jest jednym z najczęściej stosowanych inhibitorów cholinoesteryzy (EFNS/ENS 2014), ale oprócz niej używane są również: neostygmina, ambenonium (AWMF 2017, PTN 2013, HAS 2015) oraz amifamprydyna (EFNS/ENS 2010).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających bromek pirydostygminy w leczeniu miastenii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.06.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 22.02.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.4.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** Pacjenci z miastenią.

**Interwencja:** bromek pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu; bromek pirydostygminy w syropie.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku pirydostygminy w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** Badania kliniczne; przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

#### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

#### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

##### Informacje na podstawie ChPL

Do rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) występujących działań niepożądanych produktu Mestinon retard należą: wysypka.

Pozostałe działania występują z nieznaną częstością (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### 3.5. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

##### **Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa z raportu OT.4311.4.2018**

W raporcie z 2018 roku w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację spełniającą predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia - prospektywną, otwartą próbę kliniczną *Sieb 2010*, w której to oceniano skuteczność oraz tolerancję na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu (*sustained-release dosage form of pyridostigmine bromide*, SR-Pyr) u 72 dorosłych pacjentów ze stabilną miastenią. Należy zaznaczyć, że w badaniu zastosowano preparat Mestinon Retard, tabletki 180 mg, czyli tożsamy z produktem uwzględnionym w zleceniu MZ. Pacjenci początkowo stosujący zwykłą postać

pirydostygminy przechodzili na leczenie SR-Pyr ze względu na działania niepożądane, fluktuacje leku i/lub niewystarczającą skuteczność. Ocenę jakości jednoramiennego badania *Sieb 2010* przeprowadzono za pomocą skali NICE, badanie to oceniono na 7 punktów w skali NICE (na 8 możliwych).

- Przejście na SR-Pyr związane było ze znaczącym **zmniejszeniem liczby dziennych dawek** (4,4 vs 3,6,  $p=0,011$ ).
- **Skuteczność.** Objawy kliniczne oceniono za pomocą skali BMGS w momencie włączenia do badania oraz po ok. 30 dniach od momentu przejścia na SR-Pyr. W obu grupach, tj. w populacji ogólnej oraz subpopulacji (wiek  $\leq 60$  lat), **wynik w skali BMGS** istotnie statystycznie ( $p < 0.001$ ) zmniejszył się w okresie obserwacji z  $0,9 \pm 0,5$  do  $0,6 \pm 0,4$  (poprawa o 33,3%). Wyjściowy wynik w skali BMGS był niski, ponieważ do badania rekrutowano pacjentów ze stabilną miastenią. (Skala BMGS składa się z 9 domen, każda oceniana jest od 0 – brak ograniczeń, do 3 – poważne ograniczenia. Punktacje z poszczególnych domen są sumowane i uśredniane (dzielone przez 9). Wynik uzyskany w skali mieści się w zakresie 0-3).
- **Jakość życia** została oceniona w skali EuroQoL (1 – najlepszy możliwy stan zdrowia; -0,594 najgorszy możliwy stan zdrowia). Podczas okresu obserwacji wynik w skali EuroQoL znacząco się zwiększył z  $0,626 \pm 0,286$  do  $0,782 \pm 0,186$  w populacji ogólnej (poprawa o 23,6%). Podobną poprawę (23,6%) zaobserwowano w podgrupie pacjentów  $\leq 60$  lat (wzrost z  $0,632 \pm 0,283$  do  $0,781 \pm 0,185$ ). Pacjenci ocenili swój stan zdrowia na poziomie wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale, VAS*) o zakresie od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). W grupie ogólnej wynik w skali VAS poprawił się z  $53,2 \pm 20,1$  do  $66,4 \pm 17,1$  w toku badania (24,8%,  $p < 0,001$ ). Poprawa w podgrupie młodszych pacjentów była nawet nieco wyższa (27,1%, wzrost z  $53,1 \pm 22,8$  do  $67,5 \pm 16,9$   $p < 0,001$ ).
- **Bezpieczeństwo.** Wyjściowo, w trakcie terapii pirydostygminą o szybkim uwalnianiu stwierdzono 68 zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u 36 pacjentów. Najczęściej raportowano nadmierną potliwość (16), biegunkę (12) i skurcze mięśni (11). Po przejściu na terapię SR-Pyr, 28 z powyższych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano. 24 zdarzenia niepożądane pojawiały się rzadziej lub były słabsze. Z drugiej strony, zaobserwowano 17 nowych zdarzeń niepożądanych: skurcze mięśni (3), biegunka (3), nagłe parcie na pęcherz moczowy (3), nadmierna potliwość (2), skurcze jelit (2), nudności (2), zator śluzowy (1), drganie powieki (1), bezsenność (1). Po przejściu na terapię SR-Pyr skurcze mięśni zmniejszyły się u 7 pacjentów, pozostały bez zmian u 1 pacjenta, oraz po raz pierwszy pojawiły się u 3 pacjentów ze znaczącym wzrostem dawki pirydostygminy (240-360 mg dziennie; 420-540 mg; 300-540 mg). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji. W przypadku 47,2% pacjentów tolerancję na SR-Pyr oceniono jako dobrą, a u 29,2% jako bardzo dobrą. Zdarzenia niepożądane nie występowały częściej u starszych uczestników badania: 52,8% ( $\leq 60$  lat) vs 47,2% ( $> 60$  lat).

#### Ograniczenia analizy klinicznej (z raportu OT.4311.4.2018)

- Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii preparatami bromku pirydostygminy w formie o przedłużonym uwalnianiu oraz w postaci syropu.
- Wnioskowanie na temat skuteczności bezpieczeństwa SR-Pyr oparto o 1 badanie kliniczne niższej wiarygodności (prospektywne, nieinterwencyjne badanie otwarte);
- W badaniu *Sieb 2010* część pacjentów (40,3%) po przejściu na terapię SR-Pyr w dalszym ciągu otrzymywała dodatkowo bromek pirydostygminy o szybkim uwalnianiu, co stanowi czynnik zakłócający efekt terapii SR-Pyr;
- Istotnym ograniczeniem badania *Sieb 2010* jest krótki okres obserwacji (ok 30 dni); brak jest wiarygodnych badań nad długoterminowym efektem bromku pirydostygminy w formie o przedłużonym działaniu.
- W badaniu *Sieb 2010* nie podano informacji w odniesieniu do leczenia immunosupresyjnego i potencjalnych tymektomii po przejściu na terapię SR-Pyr. Zmiany w zakresie interwencji towarzyszących SR-Pyr w okresie obserwacji mogły mieć wpływ na wyniki.
- Do badania *Sieb 2010* włączano pacjentów z miastenią stabilną w zakresie objawów klinicznych (wyjściowy wynik w skali BMGS był niski:  $0,9 \pm 0,5$ ); w analizie brak jest zatem danych klinicznych w odniesieniu do objawów miastenii ocenianej na 2-3 punkty w skali BMGS. Populację badaną stanowili pacjenci głównie w II i III stadium miastenii (ok 80%) wg. MGFA. Nieliczna jest zatem podgrupa pacjentów w najniższym (I) i najwyższym (IV) stadium choroby.



## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

Eksperci których opinie wykorzystano w opracowaniu nr OT.4311.4.2018, wyrazili pozytywną zdanie odnośnie finansowania ocenianych produktów leczniczych.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.4.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 (nr w BIP 15/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 29/2018 (nr w BIP 15/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

### Rekomendacje kliniczne

W dniach 14-15.06.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualizację wytycznych AAN, opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Opisano, że w ramach pracy nad aktualizacją wytycznych AAN 2016, dokonano przeglądu poprzednich zaleceń pod względem ich aktualności, oraz zidentyfikowano tematy do opracowania nowych zaleceń (w materiałach dodatkowych do publikacji AAN 2020 zawarto tabele podsumowujące wszystkie zalecenia, zarówno z pierwotnego dokumentu, jak i nowo sformułowane). Nie zmieniono zaleceń opisanych w AAN 2016 dotyczących stosowania pirydostygminy.

Nie odnaleziono innych wytycznych lub aktualizacji innych wytycznych uwzględnionych w poprzednim opracowaniu AOTMiT nr OT.4311.4.2018.

### Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 14 czerwca 2021 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w roku 2018, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających bromek pirydostygminy w leczeniu miastenii. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 22.02.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.4.2018.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

W poprzednim opracowaniu Agencji odnaleziono 1 publikację – prospektywną, otwartą próbę kliniczną *Sieb 2010*, w której to oceniano skuteczność oraz tolerancję na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu u 72 dorosłych pacjentów ze stabilną miastenią (czas obserwacji wynosił ok. 30 dni). W badaniu po przejściu na SR-Pyr obserwowano zmniejszenie przyjmowania liczby dziennych dawek leków, poprawę w zakresie jakości życia, istotną poprawę objawów klinicznych ocenianą w skali BMGS. Analiza kliniczna z poprzedniego opracowania wiązała się z ograniczeniami, m.in. krótki okres obserwacji we włączonym badaniu, nieduża liczebność badania, czy też brak badań dot. pirydostygminy w postaci syropu.

### Opinie ekspertów klinicznych (jeżeli dotyczy)

Nie dotyczy.

### Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

## 6. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- AAN 2016 Sander DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:419–25  
<http://n.neurology.org/content/neurology/87/4/419.full.pdf>
- AAN 2020 Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. 2020 Update. *Neurology* 2021; 96:114-22  
Tabele z wszystkimi zaleceniami dot. leczenia miastonii który osiągnęły konsensus ekspertów:  
<https://datadryad.org/stash/dataset/doi:10.5061/dryad.6hdr7sqxx> (dostęp: 15.06.2021)

### Pozostałe publikacje

- Sieb 2010 Sieb, Jörn Peter, and Wolfgang Köhler. "Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial." *Clinical neurology and neurosurgery* 112.9 (2010): 781-784.
- ChPL Mestinon Fachinformation: Mestinon retard, 180 mg/Retardtablette  
<https://portal.dimdi.de/amquifree/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=469ecce7-0ac6-6bdc-e053-0d0c10acdbf0> (dostęp: 14.06.2021)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r., data odcięcia [data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 22.02.2018 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search: #17 or #19 Filters: English, Polish, from 2018 - 2021	39
#22	Search: #17 or #19 Filters: English, from 2018 - 2021	39
#21	Search: #17 or #19 Filters: from 2018 - 2021	42
#20	Search: #17 or #19	220
#19	Search: #7 and #18	191
#18	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]	8,945,955
#17	Search: #3 and #6 Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	69
#7	Search: #3 and #6	989
#6	Search: #4 or #5	2,504
#5	Search: Pyridostigmine[MeSH Terms]	1,691
#4	Search: Pyridostigmine[Title/Abstract] OR Mestinon[Title/Abstract]	1,915
#3	Search: #1 or #2	19,797
#2	Search: "myasthenia gravis"[MeSH Terms]	15,879
#1	Search: myasthenia[Title/Abstract]	16,782

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r., data odcięcia [data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 22.02.2018 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	myasthenia.ab,kw,ti.	14593
2	exp myasthenia/ or exp myasthenia gravis/	17686
3	1 or 2	19111
4	(Pyridostigmine or Mestinon).ab,kw,ti.	2202
5	exp pyridostigmine/	5341
6	4 or 5	5504
7	3 and 6	3015
8	(trial or study or systematic or "meta-analysis" or metaanalysis).ab,kw,ti.	10533923
9	7 and 8	622
10	limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	183
11	limit 7 to (meta analysis or "systematic review")	28
12	9 or 10 or 11	730
13	limit 12 to ((english or polish) and yr="2018 -Current" and (article or article in press))	101

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r., data odcięcia [data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 22.02.2018 r.]**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(myasthenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	692
#2	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	209
#3	#1 or #2	696
#4	(Pyridostigmine OR Mestinon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	330
#5	MeSH descriptor: [Pyridostigmine Bromide] explode all trees	161
#6	#4 or #5	330
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Jun 2021, in Cochrane Reviews, Trials	20