



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mytelase (ambenonii chloridum)
we wskazaniu:
miastenia ciężka rzekomoporażna**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.1.2023

Data ukończenia: 30 marca 2023 r.

Wykaz skrótów

ABN	Association of British Neurologists
AChE	acetylocholinoesteraza
AChEI	inhibitor acetylocholinesterazy
AChR	receptor acetylocholinowy
ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChE	cholinesteraza
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EEA	Europejski Obszar Gospodarczy (ang. European Economic Area)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENS	European Neurological Society
FDA	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
GNS	German Neurological Society
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IVIG	immunoglobulina
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MG	miastenia (ang. myasthenia gravis)
MGC	skala oceny stanu klinicznego (ang. Miastenia Gravis Composite)
MuSK	kinaza swoista dla mięśni (ang. muscle-specific kinase)
MuSK MG	miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśnia kinazy tyrozyny (ang. myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NORD	National Organization for Rare Disorders
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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: dane osobowe (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 2022 r., poz. 902) 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: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2 Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Technologia oceniana	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
5. Opinie ekspertów klinicznych	20
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	22
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	22
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
7. Wskazanie dowodów naukowych	29
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
7.3. Opis badań włączonych do analizy	29
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	29
7.4.1. Komentarz do analizy klinicznej.....	30
7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 34	34
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	35
9. Kluczowe informacje i wnioski	37
10. Źródła.....	40
11. Załączniki.....	41
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	24.01.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3595.2022.2.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Mytelase, ambenonii chloridum, tabletki 10 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463).

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

Analizowana technologia medyczna:

- Mytelase, ambenonii chloridum, tabletki 10 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- miastenia ciężka rzekomoporażna
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.01.2023 r., znak PLD.45340.3595.2022.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 24.01.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mytelase, ambenonii chloridum, tabletki 10 mg, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna.

Mytelase (ambenonii chloridum) sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977), tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.3595.2022.2.AD dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację w ramach importu docelowego wraz z liczbą unikalnych numerów PESEL i kosztem poniesionym na refundację wnioskowanego produktu leczniczego Mytelase, tabletki 10 mg.

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego: Mytelase, tabletki 10 mg (opakowanie 50 tabletek) w roku 2022 [zlecenie MZ]

Produkt leczniczy	Rok	Liczba wniosków o sprowadzenie (ambulatoryjne i szpitalne)	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba sprowadzonych opakowań	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie	Ilość zrefundowanych sprowadzonych opakowań	Cena jednostkowa opakowania w zł	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł netto]
Mytelase, tabletki 10 mg.	2022	38 (36 ambulatoryjnych i 2 szpitalne)	37 (35 ambulatoryjnych i 2 szpitalne)	9	553 (540 ambulatoryjnych i 13 szpitalnych)	8 wiek pacjentów (lata): 87, 81,78, 70, 66, 64, 63, 62	181	39,68	7 182,08

W piśmie zawarto także informację o innych produktach leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu, tj. Mestinon retard tabletki 180 mg, Mestinon syrup 60 mg/5ml, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych: Mestion Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg (opakowanie 100 tabletek) oraz Mestion, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml (1 butelka) w roku 2021 i 2022 (zlecenie MZ).

Produkt leczniczy	Rok	Liczba wniosków o sprowadzenie (ambulatoryjne i szpitalne)	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba sprowadzonych opakowań	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie	Ilość zrefundowanych sprowadzonych opakowań	Cena jednostkowa opakowania w zł	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł netto]
Mestion retard tabletki 180 mg	2021	59 (58 ambulatoryjnych i 1 szpitalne)	55 (ambulatoryjnych)	43	284 (ambulatoryjnych)	26 wiek pacjentów (lata): 78, 76, 69, 64, 58, 56, 55, 54, 53, 2x50, 49, 2x47, 46, 44, 41, 3x39, 2x38, 31, 30, 28, 27	235	1 576,53	370 484,55
	2022	106 (ambulatoryjne)	103 (ambulatoryjne)	94	558	49 wiek pacjentów (lata): 77,74, 73, 70, 69, 67, 64, 62, 58,56, 55, 2x54, 53, 51, 3x50, 2x49, 48, 3x 47, 46, 3x44, 3x43, 42, 3x41, 40, 4x39, 38, 31, 2x29, 2x27, 26, 25, 19	479	1 576,53	755 157,87
Mestion syrop 60 mg/5ml	2021	3	3	2	27	2 wiek pacjentów (lata): 57,31	19	1469,65	27 923,35
	2022	3	3	3	29	2 wiek pacjentów (lata): 31,8	29	1469,65	42 619, 85

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: G70.0

Definicja

Miastenia (ang. myasthenia gravis, łac. myasthenia gravis pseudoparalytica, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK).

Etiologia i patogenez

W miastonii dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę (wyzwała produkcję przeciwciał w postaci przeciwciał anti-AChR) lub jej przerost, u ~10% – grasiczaka (nowotwór grasicy). Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (D-penicylamina, interferon alfa).

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. MG dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet, występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

U niektórych noworodków matek z MG występuje przemijająca postać noworodkowa powodująca hipotonię i trudności w karmieniu. Występują również wrodzone formy genetyczne MG o odmiennej patogenezie (wrodzony zespół miasteniczny).

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Z zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 4 stadia choroby:

- I – miastenia oczna;
- IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;
- IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;
- III – ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;
- IV – późna, ciężka postać miastonii – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

Diagnostyka

Badania pomocnicze:

- Badania elektrofizjologiczne:
 - elektrostymulacyjna próba nużliwości – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w czasie stymulacji nerwu (tzw. Dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10 %);

- Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.
- **Badania laboratoryjne:**
 - przeciwciała anti-AChR w surowicy – wykrywa się je u ~75% chorych, znacznie częściej w przypadku uogólnionych objawów (80-100%) niż ograniczonych tylko do mięśni gałkoruchowych (50%) lub w okresie remisji (25%); w niektórych stanach (grasiczak bez miastenii, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, rak drobnokomórkowy płuca, stosowanie penicylaminy, 1-3% osób po 70 r.ż.) wynik może być fałszywie dodatni;
 - przeciwciała anti-MusK w surowicy – wykrywa się je u ~50% chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał anti-AchR; rzadko w postaci ocznej.
- **Badania obrazowe:**
 - TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR.

Kryteria rozpoznania:

- wywiad;
- stwierdzenie apokamnozy;
- dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu i.v. 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastenii;
- wynik badań elektrofizjologicznych;
- wykrycie autoprzeciwciał.

Ocena stanu klinicznego:

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite), która przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skala Miastenia Gravis Composite (MGC)

Czynność	Punktacja			
	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
opadanie powiek przy patrzeniu w górę*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
podwójnie widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 3	natychmiast = 4
zamykanie oczu*	prawidłowe = 0	niewiele osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) = 0	umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) = 1	ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) = 2
mowa^	prawidłowe = 0	okresowo mowa niewyraźna lub nosowa = 2	mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała = 4	mowa trudna do zrozumienia = 6
żucie^	prawidłowe = 0	zmęczenie przy twardych pokarmach	zmęczenie przy miękkich pokarmach = 4	zglębniak żołądkowy = 6
połykanie^	prawidłowe = 0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem = 2	częste trudności z połykaniem wymagające, np. zmiany diety = 5	zglębniak żołądkowy = 6
oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	prawidłowe = 0	duszność wysiłkowa = 2	duszność spoczynkowa = 4	zależność od respiratora = 9
zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa**	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 1	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 3**	ciężkie osłabienie = 4
odwodzenie w stawie barkowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 4**	ciężkie osłabienie = 5
zginanie w stawie biodrowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 4**	ciężkie osłabienie = 5

*ocena na podstawie badania przedmiotowego

^ocena na podstawie wywiadu

#ocena ruchu wykazującego większe osłabienie

**za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada ~50±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

Leczenie

Zalecenia ogólne:

- leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszyć rozwój objawów miastenii);
- unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek;
- przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium;
 - antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i innych;
 - stabilizujących błonę komórkową – prokainamid, lidokainy, beta-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego;
 - magnezu i.v.;
 - penicylaminy;
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chloropromazyny, fenytoiny, litu;
 - radiologicznych środków kontrastowych zawierających jod;
 - leków znieczulenia ogólnego – sukcyntylocholiny;
 - cisplatyny;
- ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste:

- Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholiny, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3-4x dziennie, maksymalna dawka dobową 360 mg. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.
- Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.
- W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastenii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwałe remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ~15%.

Rokowanie

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastenii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice.

Leczenie przełomu miastenicznego i cholinergicznego polega na ustaleniu i eliminacji czynników wywołujących przełom – u 1/2 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastenii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg, odstawia się inhibitory ChE; objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.

Źródło: Orphanet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=589&lng=PL [dostęp: 10.03.2023 r.]; Szczeklik 2021

3.2 Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ dla lat 2018-2022 (I połowa dla 2022), udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G70 – Miastenia ciężka rzekomoporażna [myasthenia gravis] i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe oraz dodatkowo dla podkodu ICD-10: G70.0 – Miastenia ciężka rzekomoporażna. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

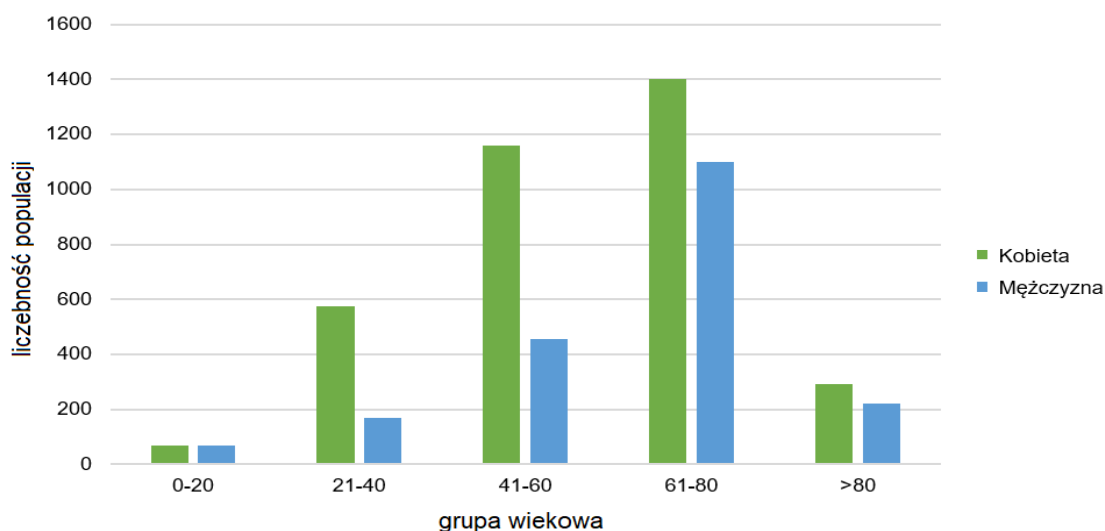
Tabela 4. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022 (I połowa)
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0	9 422	9 809	8 647	8 996	6 520
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0	3 259	3 770	4 079	4 408	3 070
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0*	10 795	11 391	10 579	11 085	8 321
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0 >18 r.ż. (%)	10 559 (98)	11 161 (98)	10 423 (98)	10 892 (98)	8 174 (98)
Suma z wartość sprawozdana G70 lub G70.0 [PLN]**	27 261 002	30 005 164	27 491 311	30 984 115	16 369 782

*Ten sam pacjent może w danym roku mieć sprawozdany kod ICD-10 G70 lub G70.0 jako rozpoznanie główne oraz jako współistniejące

**Kwoty zaokrąglono do pełnych złotych [PLN]

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wykres obrazujący rozkład wiekowy pacjentów (pacjentów podzielono na grupy wiekowe 0-20 lat, 21-40 lat, 41-60 lat, 61-80 lat i >80 lat) z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 z podziałem na płeć, uwzględniając pełen zakres danych NFZ z 2021 r. Z poniższego wykresu wynika, że najwięcej chorych z miastenią, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet jest w przedziale wiekowym 61-80 lat, należy przy tym podkreślić znaczny wzrost udziału tej grupy wiekowej wśród mężczyzn w porównaniu do pozostałych.



Rycina 1. Rozkład poszczególnych grup wiekowych pacjentów z rozpoznaniem głównym G70 w podziale na płeć [dane NFZ 2021]

Dane literaturowe

W publikacji Sobieszczuk 2021, odnalezionej w ramach przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu przeglądu systematycznego, przedstawiono dane nt. zapadalności i chorobowości miastenii w Polsce.

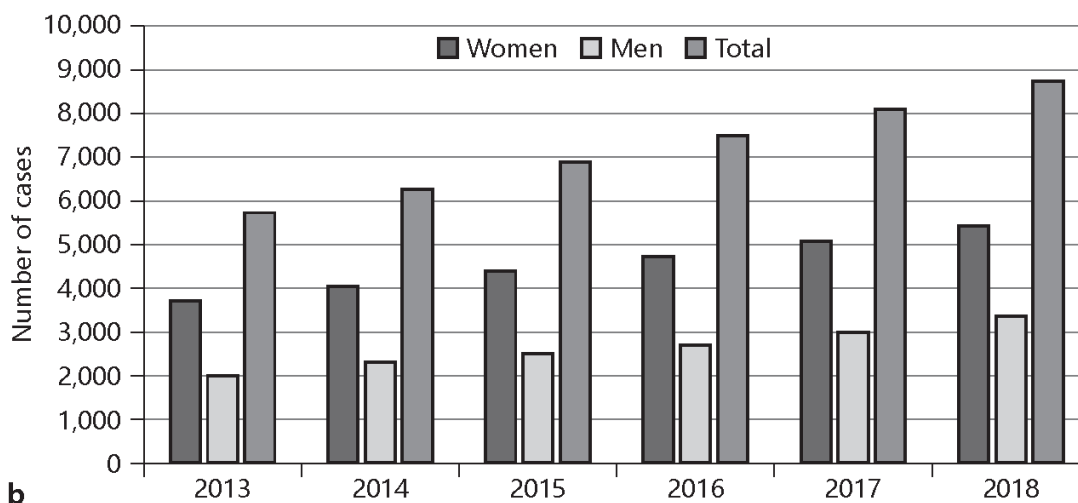
Autorzy przyjęli, iż pirydostygmina i ambenonium są w Polsce refundowane tylko w leczeniu MG, dlatego na podstawie bazy danych NFZ, uzyskano dane dot. wszystkich recept, na których przepisano pirydostygminę i ambenonium w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2018 r. Kryterium włączenia pacjenta do analizy było otrzymanie co najmniej jednego świadczenia medycznego zakodowanego wg ICD-10 jako G70 oraz otrzymanie co najmniej dwóch recept na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu 2 kolejnych lat.

W 2018 r. przybyło 905 nowych pacjentów leczonych pirydostygminą lub ambenonium, co przełożyło się na zapadalność (na dzień 1 stycznia 2019 r.) na poziomie 2,36/100 000 mieszkańców ogółem (95% CI: 2,20–2,51), 2,54/100 000 wśród kobiet (95% CI: 2,32–2,76) oraz 2,16/100 000 wśród mężczyzn (95% CI: 1,95–2,37).

Na dzień 1 stycznia 2019 roku w Polsce chorych na miastenię było ogółem 8 702 pacjentów (w tym 5 414 kobiet i 3 288 mężczyzn), stosunek kobiet do mężczyzn (K:M) wyniósł 1,65:1.

Autorzy wskazują, iż w latach 2013-2018 nastąpił zauważalny wzrost rozpowszechnienia MG, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

MG prevalence in men and women over 2013–2018



Rycina 2. Liczba pacjentów (kobiety, mężczyźni, ogółem) cierpiących na miastenię w latach 2013-2018 w Polsce [Sobieszczyk 2021]

Współczynnik chorobowości wyniósł 22,65/100 000 mieszkańców ogółem (95% CI: 22,18–23,13), 27,30/100 000 wśród kobiet (95% CI: 26,56–28,03) oraz 17,69/100 000 wśród mężczyzn (95% CI: 17,09–18,30).

Średni wiek wszystkich pacjentów z miastenią wynosił 61,05 lat (95% CI: 60,70–61,41), 58,54 lat wśród kobiet (95% CI: 58,08–59,01) i 65,13 lat wśród mężczyzn (95% CI: 64,62–65,64), $p < 0,001$.

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych – prof. dr hab. Agnieszki Marii Słowik oraz prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii				
Miastenia ciężka rzekomoporażna	8 690	905 Szacunek własny: 150-200* (w mojej opinii dane dr Sobieszczyk są zawyżone)	10%*	Sobieszczyk et al. Neuroepidemiology 2021; 55:62-69. *szacunek własny
prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego				
Miastenia ciężka rzekomoporażna	Okolo 9 000 chorych wymaga leczenia objawowego	Zapadalność na MG w Polsce wyniosła 2,36/100 000	Ok 2-3% leczonych objawowo (szacunkowo), tj. ok. 200-270 osób	Sobieszczyk E i wsp. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. Neuroepidemiology. 2021;1-8. doi: 10.1159/000512973.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 6. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Mytelase, 10 mg, tabletki, opak. 50 tabletek
Kod ATC*	N07AA30, Grupa farmakoterapeutyczna: parasympatykomimetyki; inhibitory acetylocholinoesterazy
Substancja czynna	chlorek ambenonium
Postać farmaceutyczna	tabletki
Droga podania	podanie doustne
Wskazanie rejestracyjne	leczenie objawowe miastonii
Dawkowanie	Dorośli: Dawka powinna być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta ze względu na różny stopień nasilenia choroby u poszczególnych osób i na indywidualne różnice we wrażliwości na leki cholinomimetyczne. Leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg, u pacjentów ze średnio nasiloną chorobą dawka skuteczna wynosi od 5 do 25 mg, 3 lub 4 razy na dobę. Początkowa dawka może być stopniowo zwiększana do uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku.
Mechanizm działania	Chlorek ambenonium jest parasympatykomimetykiem o silnym działaniu hamującym enzym acetylocholinoesterazę, co powoduje zwiększenie stężenia acetylocholino w zakończeniach nerwowych, zarówno muskarynowych i nikotynowych. Następstwem działania leku jest zwiększenie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i skurcz mięśni. Ambenonium zwiększa kurczliwość mięśni szkieletowych.
Substancje pomocnicze	laktoza, skrobia kukurydziana, wodorofosforan wapnia, stearynian magnezu
Podmiot odpowiedzialny*	Sanofi-Aventis France 82, Avenue Raspail Gentilly 94250 Francja

Źródło: ChPL Mytelase, Treść dokumentu Charakterystyki Produktu Leczniczego Mytelase obecnie jest nieaktualna (zgodnie z decyzją URPL data upływu ważności pozwolenia do dopuszczenia do obrotu minęła 05.10.2022 r.)
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 30.03.2023 r].

*Czechy i Francja jako kraje dopuszczenia do obrotu Mytelase, na podstawie dokumentu EMA stanowiącego bazę leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (ang. European Economic Area, EEA): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database> [dostęp: 13.03.2023 r.] (posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są zobowiązani do przekazywania informacji o swoich lekach do bazy zgodnie z art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004)

Zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktu leczniczego Mytelase z dnia 22 września 2022 r.¹, znak: PLD.454.66.2022.IM), podmiot odpowiedzialny zaprzestał wprowadzania do obrotu na terytorium Polski wnioskowanego produktu leczniczego. W piśmie dodatkowo wskazano, że powyższy produkt nie posiada dopuszczonych do obrotu w Polsce odpowiedników, natomiast Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazał na możliwość zastosowania produktu Mestinon (pyridostigmini bromidum) jako alternatywnej metody leczenia we wskazaniu rejestracyjnym, w odniesieniu do produktu leczniczego Mytelase.

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/dostepnosc-lekow> [dostęp: 13.03.2023 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Mytelase nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Poniżej przedstawiono rekomendacje Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące wydania zgody na refundację produktów leczniczych w leczeniu miastenii.

Tabela 7. Wcześniejsze oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 278/2014², 279/2014³, 280/2014⁴, 281/2014⁵, 282/2014⁶, 283/2014⁷, 284/2014⁸, 285/2014⁹, 286/2014¹⁰, 287/2014¹¹, 288/2014¹², 289/2014¹³, 290/2014¹⁴ z dnia 6 października 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiołka 1g/10 ml, EAN 5909990425143; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fio ka 2,5g/25 ml, EAN 5909990425150; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fio ka 10g/100 ml, EAN 5909990425174; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fio ka 20g/200 ml, EAN 5909990425181; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fio ka 30g/300 ml, EAN 5909990782208; Gammagard S/D, immunoglobulinom humanum normale, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 zestaw: 1 fioł. 5 g s. subst. 100 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990756216, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD- 10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinom humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 25 ml, EAN 5909990725823; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 50 ml, EAN 5909990725786; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 100 ml, EAN 5909990725793; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 200 ml, EAN 5909990725809; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 400 ml, EAN 5909991078676, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinom humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD- 10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinom humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 222/2014¹⁵, 223/2014¹⁶, 224/2014¹⁷ z dnia 6 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fioł. a 10 ml, 5909990425143 – Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fioł. a 25 ml, 5909990425150 – Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fioł. a 50 ml, 5909990425167 – Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fioł. a 200 ml, 5909990425181 – Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fioł. a 300 ml, 5909990782208 – Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fioł. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216

² [U 35 574 141006 stanowisko 278 Kiovig](#)

³ [U 35 574 141006 stanowisko 279 Kiovig](#)

⁴ [U 35 574 141006 stanowisko 280 Kiovig](#)

⁵ [U 35 574 141006 stanowisko 281 Kiovig](#)

⁶ [U 35 574 141006 stanowisko 282 Kiovig](#)

⁷ [U 35 574 141006 stanowisko 283 Kiovig](#)

⁸ [U 35 575 141006 stanowisko 284 Gammagard SD](#)

⁹ [U 35 577 141006 stanowisko 285 Privigen](#)

¹⁰ [U 35 577 141006 stanowisko 286 Privigen](#)

¹¹ [U 35 577 141006 stanowisko 287 Privigen](#)

¹² [U 35 577 141006 stanowisko 288 Privigen](#)

¹³ [U 35 577 141006 stanowisko 289 Privigen](#)

¹⁴ [U 35 578 141006 stanowisko 290 Sandoglobulin P](#)

¹⁵ [RP 222 2014 Kiovig-Gammagard](#)

¹⁶ [RP 223 2014 Privigen](#)

¹⁷ [RP 224 2014 Sandoglobulin](#)

Nr i data wydania	Uzasadnienie
	<p>– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823;</p> <p>– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786;</p> <p>– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793;</p> <p>– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809;</p> <p>– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676;</p> <p>– Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g,</p> <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawane jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. (...)</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 327/2014¹⁸, 328/2014¹⁹, 329/2014²⁰, 330/2014²¹, 331/2014²², 332/2014²³, 333/2014²⁴, 334/2014²⁵, 335/2014²⁶, 336/2014²⁷ z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but. a 50 ml, EAN 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but. a 100 ml, EAN 5909990762613; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but. a 200 ml, EAN 5909990762712; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml, EAN 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml, EAN 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml, EAN 5909990763887; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml, EAN 5909990763894, w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990049851; IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml, EAN 5909990049875; IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml, EAN 5909990049882, w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0,</p>

¹⁸ [U 40 653 141117 stanowisko 327 Octagam](#)

¹⁹ [U 40 653 141117 stanowisko 328 Octagam](#)

²⁰ [U 40 653 141117 stanowisko 329 Octagam](#)

²¹ [U 40 653 141117 stanowisko 329 Octagam](#)

²² [U 40 653 141117 stanowisko 331 Octagam](#)

²³ [U 40 653 141117 stanowisko 332 Octagam](#)

²⁴ [U 40 653 141117 stanowisko 333 Octagam](#)

²⁵ [U 40 655 141117 stanowisko 334 IgVena](#)

²⁶ [U 40 655 141117 stanowisko 335 IgVena](#)

²⁷ [U 40 655 141117 stanowisko 336 IgVena](#)

Nr i data wydania	Uzasadnienie
	<p>M33.1, M33.2)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej</p> <p>Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenia immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia.</p> <p>Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 241/2014²⁸, 242/2014²⁹ z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894, – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851; – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. Á 100 ml; kod EAN: 5909990049875; – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN: 5909990049882, <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaj jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. (...)</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo-efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p>

²⁸ [RP 241 2014 Octagam](#)

²⁹ [RP 242 2014 IgVena](#)

Nr i data wydania	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018³⁰, z dnia 26 marca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mestion Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg, • Mestion (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/5ml. we wskazaniu: miastenia. <p>Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta.</p> <p>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 Mestionu, obecnie refundowanego.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie informację, że we Francji refundowany jest Mestion LP 180 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2018³¹ z dnia 3 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestion Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestion (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych ww. postaci bromku pirydostygminy w ocenianym wskazaniu.</p> <p>W odnalezionym badaniu (Sieb 2010), dotyczącym oceny skuteczności oraz tolerancji na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu, odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastonii (według skali BMGS). Wykazano również poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą narzędzia EuroQoL oraz narzędzia VAS).</p> <p>Profil bezpieczeństwa był akceptowalny – w okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto, wnioski autorów badania wskazują na możliwość zwiększenia dziennej dawki bromku pirydostygminy przy jednoczesnej redukcji częstości zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, małą liczebność populacji badanej, możliwość zakłócenia efektu terapii pirydostygminą o przedłużonym uwalnianiu przez terapie towarzyszące. (...)</p> <p>Oszacowania Agencji wskazują, że koszt refundacji w ramach importu docelowego jednego opakowania Mestion Retard (50 tabletek) wynosi 760 PLN, Mestion Retard (100 tabletek) 1 500 PLN, a koszt refundacji Mestion syrop (473 ml w opakowaniu), wynosi 5 200 PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt NFZ za 1 opakowanie refundowanego już we wskazaniu miastenia leku Mestion, tabl. drażowane, 60 mg (150 tabletek w opakowaniu) wynosi 111,86 PLN.</p> <p>Istotne jest także wskazanie, że przy założeniu maksymalnego dziennego dawkowania, roczny koszt terapii Mestion Retard jest 6 razy droższy niż postać aktualnie refundowana, natomiast koszt terapii Mestion syrop jest około 92 razy droższy niż koszt terapii aktualnie refundowanego Mestion 60 mg.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2019³², z dnia 17 czerwca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego).</p> <p>Jedno badanie pierwotne potwierdza skuteczność kliniczną prednizonu w populacji pacjentów z miastenią oczną (Benatar 2016) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (Barnett 2017) w populacji pacjentów z miastenią. Jedno badanie potwierdzało akceptowalne działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania prednizonu w populacji pacjentów z miastenią (Braz 2018). (...)</p> <p>Zalecenia międzynarodowe (2016) także wskazują na leczenie miastonii m.in. takrolimusem i prednizonem.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019³³, z dnia 17 czerwca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia.</p> <p>W badaniu Bao (2018) autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: redukcji zaawansowania miastonii w klasyfikacji Ossermana, poprawy wyniku w skali MGFA-QMG, poprawy wyników w skali ADL i poprawy wyniku w skali MMT, poprawy indeksu oceniającego nużliwość kończyn, w porównaniu do początku badania, indeksu oceniającego nużliwość mięśnia opuszkowego (test oddechowy) od 8 tygodnia oraz możliwość redukcji dawki prednizonu. W badaniu Zhao 2018, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: poprawy wyniku w skali MG-ADL oraz liczby hospitalizacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa takrolimusu w przeglądzie Wang 2017 wykazała, że w większości przypadków zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg, nie było potrzeby przerywania leczenia. W badaniu Zhao 2018 wykazano, że wszystkie działania niepożądane ustąpiły w wyniku ich leczenia lub redukcji dawki takrolimusu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2019³⁴, z dnia 8 lipca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiołka a 5 g/100 ml, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD 10: G70.0), pod warunkiem krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz istnienia przeciwwskazań do włączenia do programu leczenia immunoglobulinami (B.67).</p> <p>Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego, jako prawdopodobny komparator przyjęto</p>

³⁰ [U 12 98 180326 stanowisko 30 Mestion](#)

³¹ [RP 29 2018 Mestion](#)

³² [U 23 231 190617 o 181 prednisonum](#)

³³ [U 23 232 190617 o 182 tacrolimus](#)

³⁴ [U 26 266 190708 o 210 INTRATECT](#)

Nr i data wydania	Uzasadnienie
	najlepsze leczenie podtrzymujące, w odniesieniu do którego dowody naukowe wskazują na wyższą skuteczność leczenia immunoglobulinami dożylnymi.
<p>Opinia AOTMiT nr 54/2019³⁵ z dnia 12 lipca 2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD 10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa za zasadne objęcie finansowaniem Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, zatem będą to najprawdopodobniej pacjenci z objawami zagrażającymi życiu wymagający krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne (Ortiz-Salas 2016, Schneider-Gold 2005, Gajdos 2012) oraz badanie obserwacyjne Liew 2014.</p> <p>Przeprowadzona analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem immunoglobulin dożylnych (IVIg) w porównaniu z plazmaferezą (Ortiz-Salas 2016), plazmaferezą lub doustnym metyloprednizonem (Gajdos 2012), kortykosteroidami (Schneider-Gold 2005), a także pomiędzy dawkami IVIg (Gajdos 2012) pod względem zmiany punktacji w skali MMS lub skali QMGs, czasu hospitalizacji oraz czasu wspomaganego wentylacji. W badaniu obserwacyjnym Liew 2014, w populacji pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii, w grupie plazmaferez w porównaniu do grupy immunoglobulin podawanych dożylnie odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast różnice w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniach: terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z plazmaferezami oraz terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z immunoglobulinami podawanymi dożylnie.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują na immunoglobuliny jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019³⁶, z dnia 28 października 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki a 6 mg i 30 mg we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.</p> <p>Nie odnaleziono żadnej publikacji porównującej skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastonii.</p> <p>Odnaleziono 4 wytyczne dot. Miastonii: niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r., i międzynarodowego konsensusu ekspertów z 2016 r., które wskazują na prednizon jako podstawowy preparat GSK. Brak jest informacji odnośnie do zastosowania deflazakortu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2019³⁷ z dnia 6 listopada 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu. (...) negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Calcort we wskazaniach miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021³⁸, z dnia 21 czerwca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg • Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml we wskazaniu: miastenia. <p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi pirydostygmina należy to leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastonii. Od dnia wydania poprzedniego Stanowiska nie pojawiły się nowe dane, które wskazywałyby niezasadność dalszego finansowania leku. W związku z powyższym Rada uznaje Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 78/2021 z dnia 21.06.2021 r. kontynuowanie finansowania pirydostygminy w ramach importu docelowego za zasadne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2021³⁹ z dnia 25 czerwca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedną aktualizację rekomendacji klinicznych (AAN 2020), w której zalecenia dotyczące</p>

³⁵ [RdI 54_2019_Intratect](#)

³⁶ [U 43_453_191028_s_99_Calcort_deflazacort](#)

³⁷ [rp_97_2019_Calcort](#)

³⁸ [U 26_156_21062021_s_78_Mestinon_Retard](#)

³⁹ [rp_78_2021_MestinonRetard](#)

Nr i data wydania	Uzasadnienie
	stosowania pirydostygminy w miastenii pozostały takie same jak w wersji uwzględnionej w rekomendacji z roku 2018 (AAN 2016). W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na brak zasadności finansowania pirydostygminy w leczeniu miastenii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek należy do leków pierwszego rzutu, stosowanych w objawowym leczeniu miastenii. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych pirydostygminy w przedmiotowym wskazaniu można uznać za zasadne.
Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2022⁴⁰, z dnia 2 maja 2022 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia. W dniu 17 czerwca 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 182/2019) w przedmiocie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimusum w ocenianym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe, w tym wyniki badań klinicznych opublikowanych po wydaniu poprzedniej opinii, wskazują na skuteczność tacrolimusum u wybranych chorych z miastenią, w tym w szczególności nie tolerujących, niektórych innych leków immunosupresyjnych. Uwzględniając przedstawione okoliczności Rada uznaje, że refundacja leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym „miastenia” powinna być kontynuowana.
Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2022⁴¹, z dnia 9 maja 2022 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego). Przedmiotem wniosku jest ocena zasadności kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną prednizon w wymienionych w zleceniu wskazaniach pozarejestacyjnych. Poprzednia opinia Rady, wydana w roku 2019, była pozytywna (nr 181/2019). Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi klinicznymi, glikokortykosteroidy w tym prednizon, stanowią standardową terapię pierwszoliniową w wymienionych wskazaniach [Międzynarodowy Konsensus Ekspertki 2020 – miastenia, BSoR 2019 (Brazylia) – idiopatyczne miopatie zapalne, EAN/PNS 2021 (międzynarodowe) – neuropatie zapalne]. Od dnia wydania ostatniej decyzji nie pojawiły się nowe badania kliniczne, oceniające efektywność i bezpieczeństwo prednizonu we wnioskowanych wskazaniach. Podsumowując, kontynuacja finansowanie prednizonu we wnioskowanych wskazaniach jest zasadna.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Istniejącą praktyką medyczną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, jest początkowe leczenie inhibitorami cholinoesterazy (AChEI), do których należy także wnioskowana technologia medyczna. W pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie pirydostygminy (jako zalecany lek pierwszego rzutu lub wskazywany jako najczęściej stosowany AChEI). W publikacji EFNS ENS 2014 i UpToDate 2022 wskazuje się także na możliwość stosowania neostygminy. W wytycznych GNS 2016 podano, że chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Powyższe substancje czynne wymieniane w wytycznych stosowane są w ocenianym wskazaniu jako leczenie zachowawcze w celu złagodzenia objawów choroby. W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami cholinoesterazy należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapią immunosupresyjną lub przeprowadzić zabieg chirurgiczny (tymektomia).

Warto dodać, że wskazanie rejestracyjne leku Mytelase nie precyzuje linii leczenia pacjentów z MG, u których lek powinien być stosowany.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jedynym refundowanym inhibitorem actylocholinoestazy we wskazaniu miastenia, jest bromek pirydostygminy w postaci tabletek drażowanych (Mestion).

Dodatkowo, zgodnie ze Zleceniem MZ bromek pirydostygminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Mestion retard) oraz w postaci syropu (Mestion syrup) sprowadzany jest w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w leczeniu miastenii w omawianym wskazaniu są stosowane Mestion (prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik i prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk) i prednizon (prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik). Przy czym prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik wskazuje, że „Terapia za pomocą Mytelase jest alternatywną do Mestionu (bromek pirydostygminy) metodą leczenia objawowego miastenii (...).

Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Mytelase, jest bromek pirydostygminy. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych GNS 2016 (chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy), jako komparatory dodatkowe uznano inne zarejestrowane w Polsce inhibitory AChEI.

⁴⁰ [U 17 110 02052022 o 65 tacrolimusum](#)

⁴¹ [U 18 114 09052022 o 68 prednisonum](#)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do 30 marca 2023 r. otrzymano dwie opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Poprawa w zakresie nasilenia objawów klinicznych ocenianych w czasie badania neurologicznego oraz zgłaszanych przez pacjenta. Najlepiej oceniana za pomocą dedykowanej do tego skali np. MG-ADL. Różnica, która poprawia codzienne funkcjonowanie pacjenta — w skali MG-ADL: poprawa o co najmniej 2 punkty.</i>	<i>Ze względu na dużą zmienność objawów w przebiegu miastenii, przewlekły przebieg, możliwość pogorszenia powodowanego np. przez infekcję, brak jednolitej definicji. Czasem stosowana jest dla oceny stanu skala MG-ADL (skala aktywności dnia codziennego). Minimalna różnica odczuwalna przez chorego np. w MG-ADL: zmiana o 2 punkty.</i>
Aktualnie stosowane technologie medyczne w miastenii ciężkiej rzekomoporaźniej (odsetek pacjentów stosujących aktualnie/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	<ul style="list-style-type: none"> • Mestinon (90%/ 80%) • Prednizon (50%/ 45%) 	<i>Mestinon (ok. 98-100% chorych wymagających leczenia objawowego/ 97-98%)</i>
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia miastenii znajdowałaby się oceniana technologia w warunkach polskich biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>Terapia za pomocą Mytelase jest alternatywną do Mestinonu (bromek pirydostygminy) metodą leczenia objawowego miastenii. Mestinon jest lekiem pierwszego wyboru, ale powoduje działania niepożądane — do najbardziej uciążliwych należą bóle brzucha i biegunki. U większości pacjentów po kilku dniach terapii Mestinonem nasilenie objawów niepożądanych zmniejsza się. U części pacjentów objawy niepożądane utrzymują się w nasileniu zaburzającym codzienną aktywność, co sprawia, że rezygnują oni z leczenia Mestinonem, Mytelase jest zwykle lepiej tolerowany i nie powoduje tak nasilonych działań ubocznych, dlatego stanowi alternatywną formę pierwszej linii leczenia u pacjentów z miastenią, nietolerujących Mestinonu..</i>	<i>Druga linia leczenia objawowego, wg schematu: Mestinon, a w razie nietolerancji (objawów niepożądanych) możliwość zmiany na Mytelase.</i>
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.	<i>Popieram finansowanie terapii Mytelase ze środków publicznych, ponieważ dla części pacjentów jest to jedyna tolerowana opcja terapeutyczna pierwszej linii. Brak możliwości terapii Mytelase, przy nietolerancji Mestinonu sprawia, że pacjenci zmuszeni są do rozpoczęcia sterydoterapii z narażeniem na działania niepożądane związane z terapią immunosupresyjną.</i>	<i>Miastenia jest dla większości chorych chorobą przewlekłą, wiążącą się ze znaczącym ograniczeniem aktywności, aż po objawy zagrażające życiu. Skuteczne leczenie objawowe lekiem dobrze tolerowanym przez pacjenta jest kanonem leczenia. U wielu chorych pozwala na uniknięcie konieczności leczenia lekami immunosupresyjnymi lub leczenie niską dawką tych leków. Finansowanie wnioskowanej technologii ma kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia ok. 5% (szacunkowo) chorujących na objawową miastenię, a w niektórych przypadkach może uchronić chorego przed wystąpieniem stanu bezpośredniego zagrożenia życia, tzw. przełomu miastenicznego.</i>

Pytanie	prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Jak opisano wyżej, problemy wynikają z działań niepożądanych dostępnego leku pierwszego wyboru — Mestionu, głównie bóli brzucha i biegunek, które u niektórych pacjentów utrzymują się długi czas i przeszkadzają w codziennym funkcjonowaniu.</i>	<i>Brak dostępności Mytelase stanowi istotne zagrożenie zdrowia dla części chorych.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Ułatwienie dostępu i refundacja leku Mytelase umożliwiłaby leczenie objawowe u pacjentów nietolerujących Mestionu.</i>	<i>Do ubiegłego roku w aptekach dostępne były dwa refundowane leki: Mestion i Mytelase. Pozwalało to na optymalizację leczenia objawowego. Próby zamiany Mytelase na Mestion u części chorych kończą się niepowodzeniem, ze względu na silne działania niepożądane, gł. ze strony przewodu pokarmowego. Ponowna refundacja i umożliwienie dostępności do Mytelase, a więc powrót do stanu poprzedniego, rozwiązałby w mojej ocenie sytuację.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Ryzyko oceniam jako minimalne. Aktualnie łatwo dostępny i refundowany jest lek o podobnym działaniu — Mestion. Zastosowanie Mytelase dotyczyłoby niewielkiej części pacjentów, którzy nie tolerują Mestionu.</i>	<i>Nie widzę zagrożeń. Dawka leku dostosowana jest do bieżącego stanu chorego, lek działa krótko (kilka godzin). Dobrze zdefiniowana jest populacja docelowa.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Jest to grupa pacjentów z miastenią, którzy ze względu na działania niepożądane nie tolerują Mestionu.</i>	<i>Tak, chorzy na miastenię</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci, którzy dobrze tolerują leczenie objawowe Mestionem nie wymagają terapii Mytelase.</i>	<i>Pacjenci z innymi niż miastenia chorobami.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<i>Nie są mi znane takie analizy.</i>	<i>Pirydostygmina (Mestion) pozostaje lekiem podstawowym w terapii miastenii. Jednak wskazane powyżej aspekty wynikające z codziennej praktyki leczenia dużej grupy chorych na miastenię uzasadniają zasadność finansowania ocenianej technologii.</i>
Inne uwagi.	-	-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 16.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia miastonii ciężkiej rzekomoporaźnej.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Medline (poprzez Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment;
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>).

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>);
- Association of British Neurologists (<https://www.theabn.org/>);
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Societies (<https://www.efna.net/>);
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „myasthenia gravis”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „miastenia”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”. Włączono wytyczne opublikowane od 2010 roku w języku polskim lub angielskim.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 7 dokumentów: wytyczne międzynarodowe (Sander 2016), europejskie (EFNS ENS 2014, EFNS 2010), niemieckie (GNS 2016), brytyjskie (ABN 2015) oraz dwie publikacje niestanowiące stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe (NORD 2022 i UpToDate 2022). W wytycznych EFNS ENS 2014 przedstawiono zalecenia dot. wyłącznie leczenia miastonii ocznej, w pozostałych dokumentach przedstawiono zalecenia dotyczące postaci uogólnionej miastonii oraz innych postaci lub wyłącznie miastonii uogólnionej.

We wszystkich pracach zaleca się stosowanie, jako początkowego leczenia inhibitorów cholinesterazy (AChEI). W pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie pirydostygminy (jako zalecany lek pierwszego rzutu lub wskazywany jako najczęściej stosowany AChEI). W publikacji EFNS ENS 2014 i UpToDate 2022 wskazuje się także na możliwość stosowania neostygminy.

Do analizowanej interwencji odniesiono się jedynie w wytycznych GNS 2016, gdzie podano, że chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Dodatkowo w pracach EFNS ENS 2014, GNS 2016, ABN 2015 i UpToDate 2022 podkreślono, że brak jest dowodów najwyższej jakości dot. zastosowania AChEI w leczeniu miastonii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dot. leczenia objawowego inhibitorami acetylocholinoesterazy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Sander 2016 (międzynarodowe)</p>	<p>W publikacji przedstawiono międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w miastenii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawowe i immunosupresja w miastenii. <p>Pirydostygmina powinna być częścią początkowego leczenia większości pacjentów z miastenią. Dawkę pirydostygminy należy dostosować w razie potrzeby w zależności od objawów. Zdolność do odstawienia pirydostygminy może wskazywać, że pacjent osiągnął cele leczenia, co może pomóc w stopniowym zmniejszaniu dawek innych terapii. U wszystkich pacjentów z miastenią, u których nie osiągnięto celów leczenia po odpowiedniej próbie zastosowania pirydostygminy, należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapią immunosupresyjną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia dziecięca: <p>U dzieci z nabytą autoimmunologiczną miastenią oczną występuje wyższe niż u dorosłych prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji. Tak więc dzieci z objawami ocznymi miastenii mogą być początkowo leczone pirydostygminą. Immunoterapię można rozpocząć, jeśli cele terapii nie zostaną osiągnięte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase ang. MuSK—MG): <p>Wielu pacjentów z MuSK-MG słabo reaguje na inhibitory acetylocholinoesterazy, a konwencjonalne dawki pirydostygminy często wywołują działania niepożądane.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia w przebiegu ciąży: <p>Doustna pirydostygmina jest lekiem pierwszego rzutu w czasie ciąży. Dożylnie inhbitory acetylocholinoesterazy mogą wywoływać skurcze macicy i nie powinny być stosowane w czasie ciąży.</p> <p>W aktualizacji wytycznych z 2021 roku, opisanych w publikacji Narayanasami 2021, przedstawiono nowe zalecenia dot.: tymeptomii, rytuksymabu w miastenii z przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino (acetylocholine receptors – AChR) i kinazie swoistej dla mięśni (muscle-specific kinase – MuSK), ekulizumabu i metotreksatu. Sformułowano również zalecenia dotyczące wczesnego zastosowania immunosupresji u pacjentów z miastenią oczną, znaczenia treningu i ćwiczeń fizycznych w miastenii oraz postępowania w miastenii związanej z leczeniem inhbitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego.⁴² (brak nowych zaleceń dot. terapii inhibitorami acetylocholinoesterazy – przyp. analityka Agencji).</p>
	<p>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikt interesów autorów. Źródło finansowania: Grant z Myasthenia Gravis Foundation of America.</p>
<p>EFNS ENS 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miastenii ocznej:</p> <p>Leczenie miastenii ocznej należy rozpocząć od pirydostygminy. Jeśli nie przyniesie to poprawy w łagodzeniu objawów, należy stosować doustne kortykosteroidy co drugi dzień.</p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy (AChEI) poprawiają przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez zwiększenie dostępności acetylocholino dla pozostałych receptorów acetylocholino (AChR). Najczęściej stosowanym środkiem jest pirydostygmina. Dawkę rozpoczyna się zwykle od 30 mg trzy do czterech razy na dobę i można ją zwiększyć do 60 mg cztery do pięciu razy na dobę, w zależności od efektu klinicznego i tolerancji. Standardowa dawka pediatryczna wynosi 7 mg/kg mc./dobę. Maksymalna dawka jest na ogół określana na podstawie wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Neostygmina jest krótko działającym AChEI, który zwykle rozpoczyna się od dawki 15 mg doustnie co 4 godziny lub 0,5–2,5 mg dożylnie, domięśniowo lub podskórnie co 1–3 godziny, nie przekraczając dawki 10 mg/dobę. Standardowa dawka pediatryczna to 2 mg/kg mc./dobę, podzielona na dawki podawane co 3-4 godziny.</p> <p>Zaletą AChEI jest ich szybkie działanie, bezpieczeństwo i brak długotrwałych skutków ubocznych.</p> <p>Krótkotrwałe skutki uboczne są powszechne i są spowodowane zwiększonym stężeniem acetylocholino w synapsach receptorów nikotynowych i muskarynowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi muskarynowymi są zwiększona sekrecja, skurcze brzucha, biegunka, pocenie się, nudności i bradykardia; efekty nikotynowe składają się głównie z drżenia mięśni i skurczów.</p> <p>Inhibitory AChE mają lepszy wpływ na opadanie powiek niż na podwójne widzenie. Długoterminowa obserwacja sugeruje, że większość pacjentów ostatecznie przechodzi na inne opcje leczenia. AChEI nie wpływają na rozwój uogólnionej miastenii.</p> <p>Nie ma randomizowanych badań kontrolowanych placebo dotyczących AChEI. Jednak serie przypadków, opisy przypadków i codzienne doświadczenia kliniczne wykazują obiektywny efekt kliniczny (dane klasy IV). Grupa robocza zgodziła się, że lek będący inhibitorem AChE powinien być lekiem pierwszego rzutu w leczeniu objawowym miastenii ocznej (dobra praktyka).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie miastenii ocznej należy rozpocząć od pirydostygminy. Jeśli nie przyniesie to poprawy w łagodzeniu objawów, należy stosować doustne kortykosteroidy co drugi dzień.
	<p>Konflikt interesów: Deklaracja o braku konfliktów interesów. Źródło finansowania: Wskazano na brak źródeł finansowania.</p>

⁴² <https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/280546.uzgodnione-wytyczne-miedzynarodowe-dotyczace-leczenia-miastenii>
[dostęp: 17.03.2023 r.]

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>EFNS 2010 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia autoimmunologicznych zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej.</p> <p>Miastenia, leczenie objawowe:</p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy (z których najczęściej stosowana jest pirydostygmina) hamują rozkład ACh w połączeniu nerwowo-mięśniowym. Zwiększa to dostępność ACh do stymulacji AChR i ułatwia aktywację i skurcz mięśni. Leki te są najbardziej przydatne jako terapia wstępna u nowo zdiagnozowanych pacjentów z miastenią oraz jako jedyne długoterminowe leczenie łagodniejszych postaci choroby.</p> <p>Leki te są zwykle dobrze tolerowane w standardowych dawkach do 60 mg pięć razy dziennie. Działania niepożądane są spowodowane zwiększonym stężeniem ACh zarówno w synapsach receptorów nikotynowych, jak i muskarynowych. Częste działania muskarynowe to nadmierna ruchliwość jelit (skurcze żołądka, biegunka), zwiększone pocenie się, nadmierne wydzielanie z dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz bradykardia. Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi z receptorami nikotynowymi to drżenie rąk i skurcze mięśni.</p> <p>Nie ma randomizowanych badań in vivo bitorów acetylocholinoesterazy kontrolowanych placebo, ale opisy przypadków, serie przypadków i codzienne doświadczenia kliniczne wykazują obiektywny i wyraźny efekt kliniczny (dane klasy IV). Chociaż nie ma wystarczających dowodów na formalne zalecenie, grupa robocza zgodziła się, że lek antycholinesterazowy powinien być lekiem pierwszego rzutu we wszystkich postaciach miastonii (dowody klasy IV, dobra praktyka kliniczna). Chociaż ich stosowanie powinno być ostrożne u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK, którzy często wykazują nadwrażliwość na ACh.</p> <p>Optymalna dawka jest określana na podstawie równowagi między poprawą kliniczną a działaniami niepożądanymi i może zmieniać się w czasie oraz w przypadku stosowania jednoczesnego leczenia. Istnieje jedno doniesienie o dodatkowym działaniu pirydostygminy podawanej donosowo, chociaż nie jest to postać leku dostępna na rynku (dane klasy III).</p> <p>3,4-diaminopirydyna uwalnia ACh z zakończeń nerwowych. W podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo lek wydawał się skuteczny u pacjentów z wrodzoną (dziedziczną i nieimmunologiczną) miastenią. Młodociani pacjenci z miastenią nie reagowali na leczenie (klasa dowodów III). Lek nie jest zalecany w miastonii o podłożu autoimmunologicznym, chociaż może okazać się przydatny w niektórych postaciach wrodzonej miastonii (zalecenie poziom C).</p> <p>Efedryna zwiększa uwalnianie ACh. Ma prawdopodobnie mniejszy efekt i cięższe skutki uboczne, w tym nagłą śmierć i występowanie zawału mięśnia sercowego, w porównaniu z pirydostygminą (klasa dowodów III). Badano również terbutalinę, agonistę receptora B2-adrenergicznego, która wydaje się obiecująca jako pomoc w podgrupie pacjentów z miastenią. Pirydostygmina powinna być preferowana w stosunku do efedryny w objawowym leczeniu miastonii (zalecenie poziom C).</p> <p><u>Rekomendacje dot. leczenia miastonii:</u></p> <p>Po ustaleniu rozpoznania miastonii należy rozpocząć leczenie inhibitorem acetylocholinoesterazy. U pacjentów z grasiczakiem należy wykonać tymektomię. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR o wczesnym początku i uogólnioną miastenią oraz niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pirydostygminą należy rozważyć tymektomię, najlepiej w ciągu 1 roku od początku choroby. U wszystkich pacjentów z postępującymi objawami miastonii należy rozważyć podanie leków immunosupresyjnych. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od prednizolonu w połączeniu z bisfosfonianami i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy oraz azatiopryną. Pacjenci, którzy nie reagują lub nie tolerują tego schematu, powinni rozważyć leczenie jednym z pozostałych zalecanych leków immunosupresyjnych. Poziomy rekomendacji to B, C lub zalecenie typu dobra praktyka.kliniczna.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji. Źródło finansowania: brak informacji. Siła rekomendacji i poziom dowodów zgodnie z: American Academy of Neurology, Quality Standards Sub-committee (1999). Process for Developing Practice Parameters. Saint Paul, MN: American Academy of Neurology.</p>
<p>GNS 2016 (Niemcy)</p>	<p>W publikacji omówiono cechy kliniczne, patogenezę i leczenie miastonii.</p> <p>Leczenie objawowe:</p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy (AChEI), takie jak bromek pirydostygminy, stanowią najczęściej stosowane leczenie objawowe. Skuteczność kliniczna tych leków została potwierdzona za pomocą pomiarów elektrofizjologicznych. Jednak ich szerokie zastosowanie w leczeniu miastonii opiera się na niekontrolowanych badaniach obserwacyjnych, seriach przypadków oraz dobrej praktyce klinicznej. Ze względów etycznych badania kliniczne nad skuteczności tych związków z grupą kontrolną otrzymującą placebo są zabronione.</p> <p>Pacjenci z MuSK-MG zwykle reagują gorzej niż pacjenci z miastenią związaną z przeciwciałami przeciwko AChR na leczenie AChEI. W takich przypadkach wymagane są wyższe dawki w celu opanowania objawów, co często prowadzi do nasilenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych</p> <p>Chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikt interesów autorów. Źródło finansowania: Brak informacji.</p>
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miastonii:</p> <p><u>Leczenie miastonii ocznej:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć podawanie pirydostygminy zgodnie z protokołem;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>2. Jeśli występują przeciwciała przeciwko ACh-R w surowicy, a pacjent ma mniej niż 45 lat: należy rozważyć wykonanie tymektomii;</p> <p>3. Jeśli objawy występują pomimo stosowania pirydostygminy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem (lek zwykle podawany co drugi dzień);</p> <p>4. Jeśli objawy nawrócą po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5–10 mg/dobę (lub 15–20 mg co drugi dzień) lub większej, należy rozważyć immunosupresję.</p> <p><u>Leczenie miastonii uogólnionej:</u></p> <p>1. Należy rozpocząć podawanie pirydostygminy zgodnie z protokołem;</p> <p>2. Jeśli występują przeciwciała przeciwko ACh-R w surowicy, a pacjent ma mniej niż 45 lat: należy rozważyć wykonanie tymektomii;</p> <p>3. Jeśli objawy występują pomimo stosowania pirydostygminy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem (lek zwykle podawany co drugi dzień);</p> <p>4. Jeśli wystąpi nawrót po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5–10 mg/dobę (lub 15–20 mg co drugi dzień) lub większej, należy wprowadzić immunosupresję. Immunosupresję można również zastosować u pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z kortykosteroidami podczas stosowania małych dawek prednizolonu.</p> <p><u>Leczenie miastonii w przebiegu ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie oczekuje się, aby pirydostygmina przenikała przez łożysko i nie było doniesień o wadach rozwojowych płodu podczas leczenia. Lek jest kompatybilny z karmieniem piersią. • Nie wykazano, aby prednizolon zwiększał ryzyko wad rozwojowych płodu. • Azatiopryna wydaje się bezpieczna w ciąży, podobnie jak cyklosporyna. • Mykofenolan mofetylu i metotreksat nie są bezpieczne w czasie ciąży, a metotreksat nie jest bezpieczny w okresie karmienia piersią. <p>Dodatkowo w pracy wskazano, że miastenia jest chorobą autoimmunologiczną złącza nerwowo-mięśniowego, dla której opracowano wiele terapii jeszcze przed erą medycyny opartej na dowodach naukowych.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji do zadeklarowania. Źródło finansowania: brak informacji.</p>
<p>NORD 2022 (USA)</p>	<p>W dokumencie przedstawiono informacje dot. leczenia miastonii.</p> <p>Terapie standardowe:</p> <p>Decyzje dotyczące specyficznego leczenia opierają się na charakterystyce każdego pacjenta. Zalecane metody leczenia miastonii mogą obejmować różne środki, które mogą złagodzić objawy, w tym inhibitory cholinesterazy lub zmienić przebieg choroby, takie jak leki immunosupresyjne lub zabieg chirurgiczny (tymektomia).</p> <p>Początkowe leczenie zwykle obejmuje stosowanie inhibitorów cholinesterazy, które zwiększają siłę mięśni poprzez zapobieganie normalnemu rozpadowi neuroprzebiegu na acetylocholinę. Stosuje się głównie pirydostygminę w postaci doustnej.</p> <p>W przypadku miastonii przejściowej noworodków leczenie inhibitorami cholinesterazy może być konieczne tylko przez kilka dni lub tygodni. Ponadto w niektórych przypadkach lekarze mogą zalecić terapię inhibitorami cholinesterazy u niemowląt z pewnymi postaciami wrodzonej miastonii.</p> <p>U wielu osób z miastenią terapia lekami zmniejszającymi aktywność układu odpornościowego (terapia immunosupresyjna) również przynosi poprawę. Środki, które można łączyć z inhibitorami cholinesterazy, mogą one obejmować kortykosteroidy (np. prednizon) lub niektóre inne leki immunosupresyjne, zwłaszcza azatioprynę, mykofenolan mofetylu, takrolimus i cyklosporynę.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji. Źródło finansowania: brak informacji.</p>
<p>UpToDate 2022</p>	<p>W dokumencie przedstawiono przegląd leczenia miastonii.</p> <p>Istnieją cztery podstawowe terapie stosowane w leczeniu miastonii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawowe (hamowanie acetylocholinoesterazy) w celu zwiększenia ilości acetylocholinę (ACh) dostępnej w złączy nerwowo-mięśniowym; • Przewlekłe immunoterapie (glikokortykoidy i niesteroidowe środki immunosupresyjne i immunomodulujące) w celu ukierunkowania na podstawową dysregulację immunologiczną; • Szybkie, ale krótko działające terapie immunomodulujące (terapeutyczna wymiana osocza i dożylna immunoglobulina [IVIG]); • Leczenie chirurgiczne (tymektomia). <p>Początkowe leczenie objawowe:</p> <p>Pirydostygmina — początkową terapią dla większości pacjentów z łagodną do umiarkowanej miastenią jest doustny inhibitor acetylocholinoesterazy, zwykle pirydostygmina. Neostygmina jest dostępna w postaci doustnej, ale nie jest powszechnie stosowana.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Pacjenci z ciężką chorobą lub szybko postępującą chorobą powinni być leczeni podobnie jak pacjenci w przełomie miastenicznym, stosując szybkie terapie (tj. wymianę osocza lub dożylną immunoglobulinę [IVIg]), a następnie glikokortykosteroidy i inne immunoterapie.</p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy opóźniają rozkład acetylocholin (ACh), który zachodzi w wyniku hydrolizy enzymatycznej w złączu nerwowo-mięśniowym. W rezultacie działanie ACh jest przedłużone, co prowadzi do zmiennej poprawy siły u pacjentów z miastenią.</p> <p>Chociaż nie przeprowadzono randomizowanych badań pirydostygminy lub innych inhibitorów acetylocholinoesterazy w celu scharakteryzowania skuteczności u pacjentów z miastenią, solidne dane obserwacyjne i doświadczenie kliniczne potwierdzają zdolność pirydostygminy do obiektywnej poprawy objawów u pacjentów z miastenią.</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono potencjalne konflikt interesów autorów. Źródło finansowania: nie przedstawiono.</p>

Skróty: ABN - Association of British Neurologists; AChE – acetylocholinoesteraza; AChEI - inhibitor acetylocholinesterazy, cholinesterazy; AChR - receptor acetylocholinowy; EFNS - European Federation of Neurological Societies; ENS - European Neurological Society; GNS – German Neurological Society; IVIG – immunoglobulina; MuSK - kinaza swoista dla mięśni (ang. muscle-specific kinase); MuSK-MG - miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśnia kinazy tyrozyny (ang. myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase); NORD - National Organization for Rare Disorders.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Mytelase (chlorek ambenonium) w leczeniu miastonii ciężkiej rzekomoporaźnej, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.03.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Mytelase i ambenonium. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 2 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacjach HAS z lat 2016, 2011 i 2006, dotyczących okresowej oceny Mytelase w leczeniu miastonii, wskazuje się, że rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna.

W odnalezionym dokumencie szwedzkiej agencji TLV pozytywnie oceniono wniosek o podwyższenie ceny leku, uzasadniając decyzję tym, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastonii oraz że wartość sprzedaży Mytelase jest niska i istnieje duże ryzyko, że lek zniknie z rynku szwedzkiego lub że jego dostępność zostanie znacznie ograniczona, jeśli podwyżka ceny nie zostanie przyznana.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Mytelase

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2006	<p>Przedmiot wniosku: odnowienie włączenia na listę leków refundowanych.</p> <p>Oceniane wskazanie: miastenia.</p> <p>Ponowna ocena rzeczywistych korzyści:</p> <p>Firma nie przekazała żadnych danych mogących zmienić rzeczywistą korzyść, w stosunku do której wydano opinię Komisji ds. Przejrzystości (14.02.2001 r.).</p> <p>Uwzględniono dowody naukowe na temat omawianej jednostki choroby i metod jej leczenia. Ustalono, że nie zmieniają one oceny omawianej technologii medycznej w stosunku do poprzedniej opinii Komisji Przejrzystości.</p> <p>Lek stanowi leczenie objawowe.</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna.</p> <p>Wydano opinię za utrzymaniem na liście leków refundowanych we wskazaniach i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.</p>
HAS 2011	<p>Przedmiot wniosku: odnowienie włączenia na listę leków refundowanych.</p> <p>Oceniane wskazanie: miastenia.</p> <p>Dane sprzedażowe: według danych IMS (skumulowana całkowita roczna suma za luty 2011 r.) lek Mytelase był przedmiotem 5 000 recept. Mała liczba recept nie pozwala na jakościową analizę danych.</p> <p>Firma nie przekazała żadnych danych mogących zmienić rzeczywistą korzyść, w stosunku do której wydano opinię Komisji ds. Przejrzystości (14.02.2006 r.).</p> <p>Według najnowszych okresowych raportów dot. bezpieczeństwa farmakoterapii (PSUR) obejmujących okres od 1 stycznia 2006 r. do 31 grudnia 2010 r. łączną liczbę dni leczenia produktem leczniczym Mytelase szacuje się na 4 miliony; ze względu na brak dostępnych danych dotyczących czasu trwania leczenia nie można ocenić liczby leczonych pacjentów. W tym okresie zaobserwowano 76 zdarzenia niepożądane, w tym 48 ciężkich z 7 zawałami serca (1 blok przedsionkowo-komorowy, 1 zespół Brugadów, 1 blok prawej odnogi pęczka Hisa, 1 zatrzymanie krążenia, 1 zatrzymanie krążenia i oddychania, 1 skurcze dodatkowe komorowe i 1 migotanie komór); w omawianym okresie nie nastąpiła zmiana oceny dokonanej przez multidyscyplinarny zespół konsultacyjny (fr. La réunion de concertation pluridisciplinaire, RCP).</p> <p>Uwzględniono dowody naukowe na temat omawianej jednostki chorobowej i metod jej leczenia. Ustalono, że nie zmieniają one oceny omawianej technologii medycznej w stosunku do poprzedniej opinii Komisji Przejrzystości.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Stosunek skuteczności do działań niepożądanych tego produktu leczniczego jest wysoki. Lek stanowi leczenie objawowe. Istnieją technologie alternatywne: w szczególności Prostigmine (podanie parenteralne) i Mestinon (podanie doustne). Rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje istotna. Wydano opinię za utrzymaniem na liście leków refundowanych we wskazaniach i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.</p>
<p>HAS 2016</p>	<p>Przedmiot wniosku: odnowienie włączenia na listę leków refundowanych. Oceniane wskazanie: miastenia. Firma nie przekazała żadnych danych dotyczących skuteczności klinicznej. Firma przedstawiła nowe dane dotyczące bezpieczeństwa (PSUR obejmujące okres od 1 stycznia 2011 r. do 31 grudnia 2011 r.), które nie wskazują na zmianę profilu bezpieczeństwa chlorku ambenonium. W tym okresie nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących profilu bezpieczeństwa leku. Dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dostępne od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2015 r. nie budzą szczególnej uwagi. Od ostatniej oceny Komisji w dniu 15 grudnia 2015 r. zatwierdzono zmiany w ChPL dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania – dodano środki ostrożności dla pacjentów z bradykardią lub zaburzeniami przewodzenia w sercu; • działań niepożądanych – dodano bradykardię i zaburzenia przewodzenia w sercu. <p>Znany profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego nie uległ zmianie. Według danych IMS-EPPM (skumulowana całkowita roczna suma - zima 2015), Mytelase był przedmiotem 2 776 recept. Mała liczba recept nie pozwala na jakościową analizę danych. Uwzględniono dowody naukowe na temat omawianej jednostki choroby i metod jej leczenia. Ustalono, że od ostatniej oceny Komisji w dniu 7 grudnia 2011 r. miejsce Mytelase w strategii terapeutycznej nie uległo zmianie. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje oraz po debacie i głosowaniu, Komisja uważa, że wnioski z jej poprzedniej opinii z dnia 7 grudnia 2011 r. nie muszą być modyfikowane. Lek stanowi leczenie objawowe. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych tego produktu leczniczego jest wysoki. Istnieją technologie alternatywne: w szczególności Mestinon (podanie doustne) i Prostigmine (podanie parenteralne). Lek stosowany jest, jako leczenie pierwszego rzutu. Rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna we wskazaniu i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Wydano opinię za utrzymaniem na liście leków refundowanych we wskazaniach i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.</p>
<p>TLV 2020</p>	<p>Dokument dotyczy oceny wniosku o podwyższenie ceny leku. Decyzja: TLV zatwierdził wniosek o podwyższenie ceny w ramach świadczenia farmaceutycznego preparatu Mytelase. Uzasadnienie: TLV uważa, że Mytelase jest stosowany w leczeniu nie powszechnie występującej choroby. Ponadto, TLV uważa, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastenii. TLV ocenia, że wartość sprzedaży Mytelase jest niska i istnieje duże ryzyko, że lek zniknie z rynku szwedzkiego lub że dostępność zostanie znacznie ograniczona, jeśli nie zostanie przyznana podwyżka ceny. TLV bierze pod uwagę, że Mytelase wraz z alternatywnym leczeniem stanowi podstawowe leczenie pacjentów z miastenią oraz że zastosowana cena Mytelase jest niższa niż cena alternatywnego leczenia. W połączonej ocenie opartej o istniejące dane TLV uważa, że żądana podwyżka ceny leku Mytelase jest rozsądna.</p>

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; HAS – Haute Autorité de Santé; TLV - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 13.03.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań – zastosowano czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z miastenią ciężką rzekomoporażną.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Mytelase, Ambenonii chloridum, tabletki.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne RCT; Badania eksperymentalne; Badania obserwacyjne z grupą kontrolną*. 	Publ kacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

*Zgodnie z Klasyfikacją doniesień naukowych przedstawionych w wytycznych AOTMiT z 2016 r.

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [dostęp: 29.03.2023 r.]

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

7.3. Opis badań włączonych do analizy

Nie dotyczy.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

7.4.1. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy. Jednakże w ramach przeglądu odnaleziono dwie prace przedstawiające wyniki przeglądów systematycznych badań randomizowanych (lub z doborem pseudolosowym):

- przegląd Cochrane **Mehndiratta 2014** dot. oceny leczenia AChEI miastonii. W ramach strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł wyszukiwania dot. chlorku ambenonium, uwzględniono hasła dot. AChEI jako grupy leków, neostigminy i pyridostigminy. W publikacji nie odniesiono się / nie przedstawiono wyników dla ocenionej technologii medycznej.

Wnioski autorów badania są następujące: Z wyjątkiem jednego małego i niejednoznacznego badania dot. neostygminy podawanej donosowo, nie przeprowadzono żadnych innych randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących stosowania AChEI w miastonii. Odpowiedź na AChEI w badaniach obserwacyjnych jest tak wyraźna, że trudno byłoby uzasadnić randomizowane, kontrolowane badanie, które pozbawiłoby uczestników grupy placebo leczenia.

- przegląd Cochrane **Benatar 2012** dot. oceny technologii medycznych i interwencji chirurgicznej w leczeniu miastonii ocznej. W ramach strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł wyszukiwania dot. chlorku ambenonium, uwzględniono hasła dot. AChEI jako grupy leków, neostigminy i pyridostigminy. W publikacji nie odniesiono się / nie przedstawiono wyników dla ocenionej technologii medycznej.

Wnioski autorów badania są następujące: Jedyna dostępna randomizowana, kontrolowana próba nie pozwala na wyciągnięcie sensownych wniosków na temat skuteczności jakiegokolwiek formy leczenia miastonii ocznej. Dane z kilku dość dobrej jakości badań obserwacyjnych sugerują, że kortykosteroidy i azatiopryna mogą być korzystne w zmniejszaniu ryzyka progresji do uogólnionej miastonii.

Dodatkowo odnaleziono dwie prace opisujące serie przypadków dot. leczenia chlorkiem ambenonium pacjentów z miastenią:

- **Schwab 1955**, w której przedstawiono opis serii przypadków (50 pacjentów) oraz szczegółowy opis czterech przypadków (z pięćdziesięciu) z miastenią leczonych chlorkiem ambenonium.

Wyniki: Terapię nowym preparatem WIN 8077 (chlorek ambenonium) wypróbowano u 50 pacjentów z miastenią. Wiek pacjentów wahał się od 15 do 74 lat (30 kobiety i 20 mężczyzn). Spośród 50 pacjentów, u których wypróbowano lek, 41 kontynuowało leczenie i uważało, że jego dostosowanie jest lepsze niż w przypadku bromku neostygminy lub bromku mestinonu. Pozostali pacjenci wrócili do pierwotnego leczenia.

Siedemnastu pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, zgłosiło zmniejszenie działań niepożądanych tego preparatu w porównaniu z poprzednim lekiem, a kolejnych 20 pacjentów z serii, którzy również kontynuowali leczenie, zgłosiło bardzo wyraźne przedłużenie działania w porównaniu do poprzednio stosowanego leku. Kilku pacjentów, a mianowicie ośmiu, przyjmowało taką samą ilość miligramów nowego preparatu jak neostygminy bez zmniejszania liczby dawek, ale czuli się lepiej, byli silniejsi i bliżsi normalnego stanu zdrowia. Dwie trzecie osób kontynuujących terapię preparatem przyjmuje mniej miligramów WIN 8077 niż neostygminy w stosunku około 3 do 2, co jest wartością średnią, chociaż są takie osoby, u których stosunek ten wynosi nawet 5 do 1. Żaden pacjent nie przyjmuje więcej mg nowego preparatu niż neostygminy. W tej serii nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych typowych dla AChEI, a badania moczu, krwi i fizykalne nie wykazały zmian innych narządów.

Wnioski autorów badania są następujące: Nowy lek skuteczny w leczeniu miastonii zastosowano u 50 pacjentów. Chlorek ambenonium jest nieco silniejszy i działa około dwa razy dłużej niż neostygmina lub Mestinon i ma mniej skutków ubocznych dot. przewodu pokarmowego. 41 z 50 pacjentów, u których zastosowano chlorek ambenonium, kontynuowało leczenie i czerpało z niego większe korzyści niż z wcześniejszego leczenia. Zagrożenie przedawkowaniem powodującym zaburzenia żołądkowo-jelitowe jest minimalne w przypadku tego leku, a wymagania pacjentów są bardzo zróżnicowane, co wymaga znacznie większej opieki i nadzoru. Pozajelitowe stosowanie leku sugeruje stosunek 1/30 do 1 do dawki doustnej, z przedłużonym działaniem wynoszącym prawie trzy godziny, a ponieważ doświadczenie w tego rodzaju podawaniu jest obecnie niewystarczające i bardzo niepewne, ta droga podania jest niezalecana.

Uzupełnienie: Do maja 1955 roku około 75 pacjentów było leczonych chlorkiem ambenonium. 59 z tych pacjentów nadal przyjmowało lek; 17 przeszło na terapię chlorkiem ambenonium w skojarzeniu z neostygminą lub pyridostygminą.

- **Westerberg 1955**, w której przedstawiono opis serii przypadków (30 pacjentów) oraz szczegółowy opis trzynastu pacjentów, którzy czuli się lepiej podczas terapii ambenonium niż podczas innej terapii oraz opis dwunastu pacjentów, którzy zgłosili niekorzystne efekty leczenia chlorkiem ambenonium.

Wyniki: 33 pacjentów przyjmowało ambenonium przez różne okresy od sierpnia 1954 do sierpnia 1955. Wszyscy byli pacjentami ambulatoryjnymi, którzy wcześniej stosowali neostygmineę, bromek pirydostygminy (Mestinon) lub pirofosforan tetraetylu (TEPP) – 25 kobiet i 10 mężczyzn. Ich wiek wahał się od 11 do 78 lat. Około jedna trzecia pacjentów miała łagodną miastenię; jedna trzecia miała umiarkowaną chorobę, a jedna trzecia miała umiarkowanie ciężką chorobę. Jeden pacjent zmarł w trakcie badania.

Spośród 33 pacjentów 26 stwierdziło, że ambenonium jest skutecznym środkiem zwiększającym siłę mięśni, a 7 uznało go za nieskuteczny. Trzynastu pacjentów wołało ambenonium od jakiegokolwiek innego AChEI i przyjmowało lek w monoterapii. Dziewięciu pacjentów uznało, że ambenonium jest równe działaniu innych leków, a sześciu z tych pacjentów kontynuowało leczenie. 12 pacjentów miało niezadowolające wyniki leczenia.

Wnioski autorów badania są następujące: Chlorek ambenonu (Mysuran) jest skuteczny w leczeniu miastenii. Jego siła i czas działania są większe niż w przypadku pirydostygminy lub neostygminy. Toksyczne działanie ambenonu, które jest mniejsze niż neostygminy i większe niż pirydostygminy, obejmuje zarówno nadaktywność przywspółczulną, jak i pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku i podkreślić wymagania dotyczące małych dawek podczas konwersji pacjentów przyzwyczajonych do przyjmowania innych leków hamujących cholinesterazę.

7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Mytelase

Treść dokumentu Charakterystyki Produktu Leczniczego Mytelase obecnie jest nieaktualna (zgodnie z decyzją URPL data upływu ważności pozwolenia do dopuszczenia do obrotu minęła 05.10.2022 r.⁴³).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie leku u pacjentów z astmą oskrzelową, chorobą Parkinsona, mechaniczną niedrożnością przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, z bradykardią lub z zaburzeniami przewodnictwa w sercu wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności.

Stosowanie leku u pacjentów z bradykardią lub z zaburzeniami przewodnictwa serca wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności.

Atropina i jej pochodne: działanie muskarynowe chlorku ambenonium występujące podczas jego przedawkowania może być maskowane przez leki atropinowe; może tylko występować nasilone działanie nikotynowe (drżenia pęczkowe mięśni, porażenie mięśni szkieletowych). Dlatego należy unikać takiego skojarzenia leków.

Leki blokujące zwoje układu autonomicznego: chlorku ambenonium nie należy podawać pacjentom otrzymującym takie leki jak: mekamylicyna i pempidyna.

Lek Mytelase zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami dotyczącymi nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp i zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy, nie powinni przyjmować leku Mytelase.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki cholinergiczne: ze względu na dłuższe działanie chlorku ambenonium w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w miastenii, przeciwwskazane jest stosowanie leku Mytelase jednocześnie z innymi lekami cholinomimetycznymi (edrofonium, neostygmina), chyba, że pacjent znajduje się pod ścisłą kontrolą lekarską.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka/płodu i (lub) przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży. Dlatego nie należy stosować leku w ciąży.

⁴³ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 30.03.2023 r.]

Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego. Chlorek ambenonium jest przeciwwskazany u matek karmiących piersią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących negatywnego wpływu chlorku ambenonium na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Działania niepożądane wynikające z muskarynowego działania chlorku ambenonium: skurcze jelitowe, nudności, wymioty, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny, zwiększone wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, łzawienie, zwężenie źrenic.

Działania niepożądane wynikające z nikotynowego działania chlorku ambenonium: skurcze mięśniowe, drżenia mięśni szkieletowych. Bardzo rzadko może wystąpić ogólne złe samopoczucie z lękiem i zawrotami głowy.

Zaburzenia serca: bradykardia, zaburzenia przewodnictwa w sercu.

Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania chlorku ambenonium mogą wystąpić następujące objawy: pocenie się, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty), nadmierne wydzielanie śliny, bledność powłok skórnych, częstomocz, niewyraźne widzenie, zwężenie źrenic, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nasilony lęk, drżenia i porażenie mięśni szkieletowych, bradykardia, zaburzenia przewodnictwa w sercu. Rzadko uogólnione złe samopoczucie i zawroty głowy.

W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy przyjąć do szpitala i zaprzestać czasowo stosowania leku; wykonać płukanie żołądka, podać dożylnie siarczan atropiny w dawce 0,25 mg (jeżeli zachodzi konieczność dawkę można powtórzyć) i metylosiarczan pralidoksymu w dawce 10 mg/kg mc. na dobę. Jeżeli zachodzi konieczność, należy zastosować tracheotomię lub oddech wspomagany za pomocą respiratora.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorek ambenonium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, skrobia kukurydziana, wodorofosforan wapnia, stearynian magnezu).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Mytelase, przeprowadzono wyszukiwanie dnia 23.03.2023 r. na następujących stronach internetowych organizacji: URPL, EMA, FDA i WHO.

Na stronie URPL, EMA oraz WHO nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mytelase.

Na stronie Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) odnaleziono 2 komunikaty o treści aktualnej do dnia 02.09.2023 r. nt. rankingu uszkodzeń wątroby wywołanych lekami⁴⁴ oraz zbioru danych dotyczących ciężkości i toksyczności uszkodzeń wątroby wywołanych lekami⁴⁵. Treść komunikatów jednoznacznie wskazuje, że chlorek ambenonium nie powoduje polekowego uszkodzenia wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI).

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRs) u osób stosujących chlorek ambenonium odnalezione w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADRs, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu nerwowego (w tym najczęściej zespół cholinergiczny – 10, mimowolne skurcze mięśni – 7, hipotonia – 3), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym najczęściej biegunka – 10, nadmierne wydzielanie śliny – 9, nudności – 6) oraz zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (w tym najczęściej złe samopoczucie – 8, lek nieskuteczny – 4, pogorszenie stanu zdrowia – 3).

⁴⁴ <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset>

⁴⁵ <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset>

Tabela 12. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących chlorek ambenonium

Rodzaj ADRs	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Zaburzenia układu nerwowego	37
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	35
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	25
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	17
Zaburzenia kardiologiczne	13
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	10
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10
Badania diagnostyczne	7
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia naczyniowe	5
Kwestie związane z produktem	3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Łącznie	109

Źródło: VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 22.03.2023 r.]

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) szacunkowa cena jednostkowa za opakowanie 50 tabletek produktu leczniczego Mytelase, tabletki 10 mg, wynosi: 39,68 PLN. Na podstawie powyższych danych oszacowano przybliżoną cenę za 1 mg ambenonium równą ok. 0,08 PLN. W zleceniu wyszczególniono także, że w 2022 r. u 37 pacjentów z miastenią sprowadzono wnioskowany produkt leczniczy w ramach importu docelowego, natomiast liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie wyniosła 8. Liczba zrefundowanych opakowań sprowadzonego leku Mytelase wyniosła 181, a łączna kwota refundacji wnioskowanej technologii sprowadzonej w ramach importu docelowego wyniosła 7 182,08 PLN w 2022 r.

- Mestinon retard tabletki 180 mg,
- Mestinon syrup 60 mg/5ml.

Szacunkowa cena jednostkowa za opakowanie 100 tabletek produktu leczniczego Mestinon retard wynosi: 1 576,53 PLN. Liczba zrefundowanych opakowań sprowadzonego leku Mestinon retard tabletki 180 mg wyniosła 235 i 479 w 2021 r. i 2022 r., co generowało koszty związane z refundacją ww. produktu leczniczego równe 370 484,55 PLN oraz 755 157,87 PLN odpowiednio w 2021 r. i 2022 r.

Szacunkowa cena jednostkowa za butelkę Mestinon syrup wynosi: 1 469,65 PLN. Liczba zrefundowanych opakowań sprowadzonego leku Mestinon syrup 60 mg/5ml wyniosła 19 i 29 w 2021 i 2022 r., co generowało koszty związane z refundacją ww. produktu leczniczego równe 27 923,35 PLN oraz 42 619, 85 PLN odpowiednio w 2021 i 2022 r.

Zgodnie z danymi dla lat 2018-2022 (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2 „Liczebność populacji”) łączny koszt świadczeń (sprawozdany) dla pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0 wyniósł odpowiednio dla kolejnych lat ok.: 27,3 mln PLN, 30,0 mln PLN, 27,5 mln PLN, 31,0 mln PLN, 16 mln PLN (I połowa roku).

Na podstawie danych NFZ (komunikaty LEK) w latach 2018-2021 dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70 wraz z podkodami, koszt ponoszony na finansowanie pirydostygminy wyniósł odpowiednio: – 5,8 mln PLN, 6,1 mln PLN, 6,4 mln PLN 7,4 mln PLN, natomiast koszt refundacji chlorku ambenonium to ok. 0,3 mln PLN w każdym roku refundacji. Zgodnie z danymi dotyczącymi wielkości refundacji obu wyżej wymienionych substancji czynnych, w ostatnich latach zużycie pirydostygminy rosło z roku na rok, największy wzrost liczby zużytych opakowań leku zaobserwowano między 2020 (58 587 opakowań), a 2021 r. (65 875 opakowań). W przypadku ambenonium, liczba zużytych opakowań leku Mytelase w latach 2018-2020 rosła (20 552 opakowań w 2020 r.), natomiast w 2021 r. odnotowano spadek zużycia (19 317 opakowań). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wielkość refundacji pirydostygminy oraz ambenonium [dane NFZ]

Rok	Parametr	Mestinon, bromek pirydostygminy, tabletki drażowane, 60 mg, opak. 150 tabletek (kod EAN: 05909991014421)	Mytelase, chlorek ambenonium, 10 mg, tabletki, opak. 50 tabletek (kod EAN: 05909990030927)
2018	Liczba pacjentów	7 246	1 173
	Liczba opakowań (sztuki)	52 244	17 814
	Wartość sprzedaży [PLN]*	6 235 844	364 831
	Kwota refundacji [PLN]*	5 843 781	256 374
2019	Liczba pacjentów	7 564	1 247
	Liczba opakowań (sztuki)	55 448	19 477
	Wartość sprzedaży [PLN]*	6 538 428	398 889
	Kwota refundacji [PLN]*	6 116 641	280 479
2020	Liczba pacjentów	7 550	1 242
	Liczba opakowań (sztuki.)	58 587	20 552
	Wartość sprzedaży [PLN]*	6 908 579	420 905
	Kwota refundacji [PLN]*	6 439 391	295 802

2021	Liczba pacjentów	7 674	1 210
	Liczba opakowań (sztuki)	65 875	19 317
	Wartość sprzedaży [PLN]*	7 767 980	395 612
	Kwota refundacji [PLN]*	7 402 138	277 994

**Kwoty zaokrąglono do pełnych złotych [PLN]

Dodatkowo na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 20 marca 2023 r.⁴⁶ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., koszt ponoszony na finansowanie pirydostygminy w 2022 r. wyniósł ok. 7,1 mln PLN (wielkość sprzedaży: 64 279 opakowań), natomiast koszt refundacji chlorku ambenonium to ok. 2 tys. PLN (wielkość sprzedaży: 71 opakowań).

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Według opinii ekspertów klinicznych, prof. dr hab. Agnieszki Marii Słowik i prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, obecnie w Polsce około 8 690-9000 osób cierpi na miastenię ciężką rzekomoporaźną i wymaga leczenia objawowego. Wskazane przez ekspertów dane epidemiologiczne opierają się na szacunkach własnych oraz publikacji Sobieszuk 2021, w której przedstawiono dane nt. zapadalności i chorobowości miastenii w Polsce. Kryterium włączania pacjenta do analizy w publikacji Sobieszuk 2021 było otrzymanie co najmniej jednego świadczenia medycznego zakodowanego wg ICD-10 jako G70 oraz otrzymanie co najmniej dwóch recept na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu 2 kolejnych lat. Dane z przytoczonej publikacji są zbieżne z uzyskanymi danymi NFZ dotyczącymi liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G70 z lat 2018-2021 (ok. 7000-7500 chorych). Dane na temat wielkości refundacji pirydostygminy oraz chlorku ambenonium z lat 2018-2021 wskazują, że rocznie średnio 7 500 pacjentów z rozpoznaniem G70 wraz z podkodami przyjmuje pirydostygminę, natomiast chlorek ambenonium przyjmowało ok. 1200 chorych. Eksperti w opinii wskazują również, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego u od 2 do 10% chorych z miastenią. Biorąc pod uwagę powyższe, liczbę osób u których oceniana technologia byłaby stosowana oszacowano uśredniając wyniki uzyskane na podstawie poszczególnych odpowiedzi ekspertów i założono, że ok. 570 pacjentów rocznie rozpocznie leczenie chlorkiem ambenonium.

Zgodnie z ChPL Mytelase dawka chlorku ambenonium powinna być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta. Dodatkowo wskazano, że leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg, a u pacjentów ze średnio nasiloną chorobą dawka skuteczna wynosi od 5 do 25 mg, 3 lub 4 razy na dobę.

Z uwagi na to, że dawka leku dostosowana jest do bieżącego stanu chorego, oszacowano średnią dawkę leku Mytelase przyjmowaną przez pacjentów na podstawie danych dotyczących wielkości refundacji chlorku ambenonium z ostatniego roku, w którym wnioskowana technologia medyczna była finansowana ze środków publicznych, tj. 2021 r.

Należy wskazać, że zgodnie z aktualnym na okres obowiązywania refundacji produktu Mytelase obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r.⁴⁷, objęta refundacją była prezentacja leku Mytelase, tabl., 10 mg zawierająca w 1 opak. 50 tabletek, a cena detaliczna leku wynosiła 20,48 PLN. Zgodnie z danymi z 2021 r. liczba osób, u których był refundowany Mytelase wynosiła 1 210, którzy zużyli 19 217 opakowań leku. Oznacza to, że w 2021 r. na jednego pacjenta przypadło w przybliżeniu 16 opakowań leku Mytelase, co zgodnie z zawartością pojedynczego opakowania oznacza zużycie 800 tabletek o mocy 10 mg. Biorąc pod uwagę powyższe, łącznie pacjent w ciągu roku zużywał 8 000 mg chlorku ambenonium, natomiast w przeliczeniu na poszczególne dni (założono 365 dni w roku) oszacowano, że średnia dzienna dawka chlorku ambenonium wynosiła ok. 22 mg.

Jedno opakowanie produktu Mytelase zawierające 50 tabletek o mocy 10 mg, zawiera 500 mg chlorku ambenonium. Cenę opakowania zaczerpnięto z danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) przekazanych Agencji wraz ze Zleceniem MZ, w którym podano cenę jednostkową leku wynoszącą 39,68 PLN) – założono, że będzie to koszt brutto leku.

Szacunkowe roczne koszty terapii produktem Mytelase przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴⁶Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv.6627.html> [dostęp: 24.03.2023 r.]

⁴⁷Obw. MZ z dnia 21 października 2021 r: <https://dzienn.kmz.mz.gov.pl/legalact/2021/82/> [dostęp: 29.03.2023 r.]

Tabela 14. Koszty stosowania wnioskowanej technologii

Parametr	Wartość
Koszt 1 opak. Mytelase tabletki 10 mg, opak. 50 tabletek [PLN]	39,68
Koszt 1 mg chlorku ambenonium [PLN]	0,08
Średnia dawka roczna chlorku ambenonium [mg]	8 000
Roczny koszt terapii 1 pacjenta [PLN]	634,88*
Dzienny koszt terapii 1 pacjenta [PLN]	17,60**
Roczny koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą chlorku ambenonium [PLN]	361 882
Dzienny koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą chlorku ambenonium [PLN]	10 032

*oszacowano na podstawie średniej liczby zużytych opakowań

**oszacowano na podstawie średniej dziennej dawki leku

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Mytelase u jednego pacjenta uwzględniając uśrednione dawkowanie leku wynosi ok. 635 PLN, natomiast dzienny koszt na 1 pacjenta wynosi ok. 18 PLN.

Roczny koszt leczenia w szacowanej populacji docelowej (570 pacjentów) to ok. 361,9 tys. PLN, natomiast dzienny koszt w populacji docelowej jest równy ok. 10,0 tys. PLN.

Przy oszacowaniach wpływu na budżet należy mieć także na uwadze szacunki własne ekspertów dotyczące liczby nowowłączanych pacjentów (ok. 150-900 nowych chorych w ciągu roku), którzy w kolejnych latach będą leczeni za pomocą chlorku ambenonium. Biorąc pod uwagę objawowy charakter leczenia wnioskowanej substancji czynnej i przewlekłość jednostki chorobowej będącej przedmiotem niniejszej oceny, koszty leczenia zwiększą się i będą obejmować leczenie ok. 25 pacjentów nowo włączanych rocznie (średnia liczba nowych zachorowań w ciągu roku określona przez ekspertów klinicznych pomniejszona o odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego). W takim scenariuszu w stanie stabilnym leczonych byłoby ok. 595 pacjentów w drugim roku refundacji, co skutkowałoby kosztami rocznymi na poziomie ok. 377,8 tys. PLN.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.01.2023 r., znak PLD.45340.3595.2022.2.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 24.01.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mytelase, ambenonii chloridum, tabletki 10 mg, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna.

Mytelase (ambenonii chloridum) sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977), tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Problem zdrowotny

Miastenia (ang. myasthenia gravis, łac. myasthenia gravis pseudoparalytica, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK).

W miastenii dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę (wyzwała produkcję przeciwciał w postaci przeciwciał anti-AChR) lub jej przerost, u ~10% – grasiczaka (nowotwór grasicy). Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (D-penicylamina, interferon alfa).

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. MG dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet, występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastenii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice.

Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 7 dokumentów: wytyczne międzynarodowe (Sander 2016), europejskie (EFNS ENS 2014, EFNS 2010), niemieckie (GNS 2016), brytyjskie (ABN 2015) oraz dwie publikacje niestanowiące stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe (NORD 2022 i UpToDate 2022). W wytycznych EFNS ENS 2014 przedstawiono zalecenia dot. wyłącznie leczenia

miastonii ocznej, w pozostałych dokumentach przedstawiono zalecenia dotyczące postaci uogólnionej miastonii oraz innych postaci lub wyłącznie miastonii uogólnionej.

We wszystkich pracach zaleca się stosowanie, jako początkowego leczenia inhibitorów cholinoesterazy (AChEI). W pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie pirydostygminy (jako zalecany lek pierwszego rzutu lub wskazywany jako najczęściej stosowany AChEI). W publikacji EFNS ENS 2014 i UpToDate 2022 wskazuje się także na możliwość stosowania neostygminy.

Do analizowanej interwencji odniesiono się jedynie w wytycznych GNS 2016, gdzie podano, że chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Dodatkowo w pracach EFNS ENS 2014, GNS 2016, ABN 2015 i UpToDate 2022 podkreślono, że brak jest dowodów najwyższej jakości dot. zastosowania AChEI w leczeniu miastonii.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla produktu leczniczego Mytelase, uznano bromek pirydostygminy. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych GNS 2016 (chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy), jako komparatory dodatkowe uznano inne zarejestrowane w Polsce inhibitory AChEI.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Dodatkowo, należy wskazać, że w ramach przeglądu odnaleziono dwie prace przedstawiające wyniki przeglądów systematycznych badań randomizowanych (lub z doborem pseudolosowym):

- przegląd Cochrane **Mehndiratta 2014** dot. oceny leczenia AChEI miastonii. W ramach strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł wyszukiwania dot. chlorku ambenonium, uwzględniono hasła dot. AChEI jako grupy leków, neostigminy i pyridostigminy. W publikacji nie odniesiono się / nie przedstawiono wyników dla ocenionej technologii medycznej.
- przegląd Cochrane **Benatar 2012** dot. oceny technologii medycznych i interwencji chirurgicznej w leczeniu miastonii ocznej. W ramach strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł wyszukiwania dot. chlorku ambenonium, uwzględniono hasła dot. AChEI jako grupy leków, neostigminy i pyridostigminy. W publikacji nie odniesiono się / nie przedstawiono wyników dla ocenionej technologii medycznej.

oraz odnaleziono dwie prace opisujące serie przypadków dot. leczenia chlorkiem ambenonium pacjentów z miastenią:

- **Schwab 1955**, w której przedstawiono opis serii przypadków (50 pacjentów) oraz szczegółowy opis czterech przypadków (z pięćdziesięciu) z miastenią leczonych chlorkiem ambenonium.
- **Westerberg 1955**, w której przedstawiono opis serii przypadków (30 pacjentów) oraz szczegółowy opis trzynastu pacjentów, którzy czuli się lepiej podczas terapii ambenonium niż podczas innej terapii oraz opis dwunastu pacjentów, którzy zgłosili niekorzystne efekty leczenia chlorkiem ambenonium

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa na podstawie ChPL Mytelase:

Działania niepożądane wynikające z muskarynowego działania chlorku ambenonium: skurcze jelitowe, nudności, wymioty, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny, zwiększone wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, łzawienie, zwężenie źrenic.

Działania niepożądane wynikające z nikotynowego działania chlorku ambenonium: skurcze mięśniowe, drżenia mięśni szkieletowych. Bardzo rzadko może wystąpić ogólne złe samopoczucie z lękiem i zawrotami głowy.

Zaburzenia serca: bradykardia, zaburzenia przewodnictwa w sercu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 2 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacjach HAS z lat 2016, 2011 i 2006, dotyczących okresowej oceny Mytelase w leczeniu miastonii, wskazuje się, że rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna.

W odnalezionym dokumencie szwedzkiej agencji TLV pozytywnie oceniono wniosek o podwyższenie ceny leku, uzasadniając decyzję tym, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastonii oraz że wartość sprzedaży Mytelase jest niska i istnieje duże ryzyko, że lek zniknie z rynku szwedzkiego lub że jego dostępność zostanie znacznie ograniczona, jeśli podwyżka ceny nie zostanie przyznana.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Jedno opakowanie produktu Mytelase zawierające 50 tabletek o mocy 10 mg, zawiera 500 mg chlorku ambenonium. Cenę opakowania zaczerpnięto z danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) przekazanych Agencji wraz ze Zleceniem MZ, w którym podano cenę jednostkową leku wynoszącą 39,68 PLN) – założono, że będzie to koszt brutto leku.

Należy wskazać, że zgodnie z aktualnym na okres obowiązywania refundacji produktu Mytelase obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r.⁴⁸, objęta refundacją była prezentacja leku Mytelase, tabl., 10 mg zawierająca w 1 opak. 50 tabletek, a cena detaliczna leku wynosiła 20,48 PLN. Zgodnie z danymi z 2021 r. liczba osób, u których był refundowany Mytelase wynosiła 1 210, którzy zużyli 19 217 opakowań leku. Oznacza to, że w 2021 r. na jednego pacjenta przypadało w przybliżeniu 16 opakowań leku Mytelase, co zgodnie z zawartością pojedynczego opakowania oznacza zużycie 800 tabletek o mocy 10 mg. Biorąc pod uwagę powyższe, łącznie pacjent w ciągu roku zużywał 8 000 mg chlorku ambenonium, natomiast w przeliczeniu na poszczególne dni (założono 365 dni w roku) oszacowano, że średnia dzienna dawka chlorku ambenonium wynosiła ok. 22 mg.

Eksperti w opinii wskazują również, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego u od 2 do 10% chorych z miastenią. Biorąc pod uwagę powyższe, liczbę osób u których oceniana technologia byłaby stosowana oszacowano uśredniając wyniki uzyskane na podstawie poszczególnych odpowiedzi ekspertów i założono, że ok. 570 pacjentów rocznie rozpocznie leczenie chlorkiem ambenonium.

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Mytelase u jednego pacjenta uwzględniając uśrednione dawkowanie leku wynosi ok. 635 PLN, natomiast dzienny koszt na 1 pacjenta wynosi ok. 18 PLN.

Roczny koszt leczenia w szacowanej populacji docelowej (570 pacjentów) to ok. 361,9 tys. PLN, natomiast dzienny koszt w populacji docelowej jest równy ok. 10,0 tys. PLN.

⁴⁸ Obw. MZ z dnia 21 października 2021 r: <https://dzienn.kmz.mz.gov.pl/legalact/2021/82/> [dostęp: 29.03.2023 r.]

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Benatar 2012** Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12(12):CD005081.
- Mehndiratta 2014** Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inh bitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 13;2014(10):CD006986.
- Schwab 1955** SCHWAB RS, MARSHALL CK, TIMBERLAKE W. WIN 8077 in treatment of myasthenia gravis; use of N,N'-bis (2-diethylaminoethyl) oxamide bis-2-chlorobenzyl chloride in fifty patients. *J Am Med Assoc.* 1955 Jun 25;158(8):625-8. doi: 10.1001/jama.1955.02960080001001. PMID: 14381226.
- Westerberg 1955** WESTERBERG MR. Clinical evaluation of ambenonium (mysuran) chloride. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1956 Jan;75(1):91-4. doi: 10.1001/archneurpsyc.1956.02330190107013. PMID: 13275166.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ABN 2015** Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol.* 2015;15(3):199-206. <https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/3/199.full.pdf> [dostęp: 17.03.2023 r.]
- EFNS 2010** Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17(7):893-902.
- EFNS ENS 2014** Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):687-693.
- GNS 2016** Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473-1494. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971048/pdf/415_2016_Article_8045.pdf [dostęp: 16.03.2023 r.]
- HAS 2006** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. MYTELASE 10 mg, comprimés. AVIS 5 novembre 2006. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3014_mytelase.pdf [dostęp: 21.03.2023 r.]
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. MYTELASE 10 mg, comprimés. AVIS 7 septembre 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/mytelase_-_ct10976.pdf [dostęp: 21.03.2023 r.]
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. MYTELASE 10 mg, comprimés. Avis 22 juin 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15204_MYTELASE_PIS_RI_Avis1_CT15204.pdf [dostęp: 21.03.2023 r.]
- Narayanaswami 2021** Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884987/pdf/NEUROLOGY2020099945.pdf> [dostęp: 17.03.2023 r.]
- NORD 2022** National Organization for Rare Disorders. Myasthenia Gravis. Last updated: January 10, 2022 <https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/#therapies> [dostęp: 16.03.2023 r.]
- Sander 2016** Donald B. Sanders, Gil I. Wolfe, Michael Benatar, Amelia Evoli, Nils E. Gilhus, Isabel Illa, Nancy Kuntz, Janice M. Massey, Arthur Melms, Hiroyuki Murai, Michael Nicolle, Jacqueline Palace, David P. Richman, Jan Verschuuren, Pushpa Narayanaswami. *Neurology* Jul 2016, 87 (4) 419-425 <https://n.neurology.org/content/neurology/87/4/419.full.pdf> [dostęp: 16.03.2023 r.]
- TLV 2020** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Vår beteckning 3514/2019BESLUT. Datum: 2020-03-06. https://www.tlv.se/download/18.2ed7e78e170bff939fd184f0/1583855658515/bes200310_mytelase.pdf [dostęp: 21.03.2023 r.]
- UpToDate 2022** Bird S, Shefner J, Goddeau R. UpToDate. Overview of the treatment of myasthenia gravis <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis> [dostęp: 16.03.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Mytelase** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mytelase. Treść dokumentu Charakterystyki Produktu Leczniczego Mytelase obecnie jest nieaktualna (zgodnie z decyzją URPL data upływu ważności pozwolenia do dopuszczenia do obrotu minęła 05.10.2022 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 30.03.2023 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/13/> [dostęp: 13.03.2023 r.]
- Sobieszczuk 2021** Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology.* 2021 Feb 19:1-8.
- Szczeklika 2021** Interna Szczeklika 2021, pod red. Gajewski P., Choroby układu nerwowo-mięśniowego – Miastenia, Grażyna Zwolińska, Marek Bodzioch. *Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 2 339-2 341.*

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 13.03.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Myasthenia Gravis[Mesh]	14 784
#2	Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#3	Myasthenia Gravis, Ocular[All Fields]	20 600
#4	Ocular Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#5	Myasthenia Gravis, Generalized[All Fields]	20 600
#6	Generalized Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#7	Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#8	Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#9	Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#10	Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#11	MuSK MG[All Fields]	24 009
#12	MuSK Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#13	Myasthenia Gravis, MuSK[All Fields]	20 600
#14	Anti-MuSK Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#15	Anti MuSK Myasthenia Gravis[All Fields]	20 600
#16	Myasthenia Gravis, Anti-MuSK[All Fields]	20 600
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	24 009
#18	Ambenonium Chloride[Mesh]	125
#19	Ambenonium Chloride[All Fields]	133
#20	Chloride, Ambenonium[All Fields]	133
#21	Mytelase[All Fields]	134
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	134
#23	#17 AND #22	59

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 13.03.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp myasthenia gravis/	25 671
#2	myasthenia gravis.ab,kw,ti.	20 914
#3	Myasthenia Gravis, Ocular.ab,kw,ti.	18
#4	Ocular Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	627
#5	Myasthenia Gravis, Generalized.ab,kw,ti.	5
#6	Generalized Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	748
#7	Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	1
#8	Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	1
#9	Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	14
#10	Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	14
#11	MuSK MG.ab,kw,ti.	327
#12	MuSK Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	135
#13	Myasthenia Gravis, MuSK.ab,kw,ti.	52
#14	Anti-MuSK Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	32

#15	Anti MuSK Myasthenia Gravis.ab,kw,ti.	32
#16	Myasthenia Gravis, Anti-MuSK.ab,kw,ti.	3
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	27 588
#18	exp ambenonium/	341
#19	ambenonium.ab,kw,ti.	77
#20	Ambenonium Chloride.ab,kw,ti.	30
#21	Chloride, Ambenonium.ab,kw,ti.	0
#22	Mytelase.ab,kw,ti.	14
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	354
#24	#17 AND #23	211

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 13.03.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	278
#2	(Myasthenia Gravis)	828
#3	(Myasthenia Gravis, Ocular)	75
#4	(Ocular Myasthenia Gravis)	75
#5	(Myasthenia Gravis, Generalized)	283
#6	(Generalized Myasthenia Gravis)	283
#7	(Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis)	17
#8	(Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis)	17
#9	(Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis)	12
#10	(Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis)	12
#11	(MuSK MG)	46
#12	(MuSK Myasthenia Gravis)	33
#13	(Myasthenia Gravis, MuSK)	33
#14	(Anti-MuSK Myasthenia Gravis)	6
#15	(Anti MuSK Myasthenia Gravis)	18
#16	(Myasthenia Gravis, Anti-MuSK)	6
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	855
#18	MeSH descriptor: [Ambenonium Chloride] explode all trees	0
#19	(Ambenonium Chloride)	1
#20	(Chloride, Ambenonium)	1
#21	(Mytelase)	0
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	1
#23	#17 AND #22	0

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

