



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 40/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu:  
miastenia ciężka rzekomoporaźna

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporaźna.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. U około 15% chorych występuje samoistna remisja. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami lub immunosupresyjnego.*

*We wszystkich wytycznych klinicznych 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). W przypadku niepowodzenia terapii AChEI należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapią immunosupresyjną albo przeprowadzić zabieg chirurgiczny (tymektomia).*

*Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia jedynym refundowanym inhibitorem acetylocholinoesterazy we wskazaniu miastenia jest bromek pirydostygminy w postaci tabletek drażowanych (Mestinon). Dodatkowo, bromek pirydostygminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Mestinon retard) oraz w postaci syropu (Mestinon syrup) jest sprowadzany w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego.*

*Lek Mytelase (ambenonii chloridum) to inhibitor acetylocholinoesterazy stosowany w leczeniu objawowym miastenii. Podmiot odpowiedzialny zaprzestał wprowadzania tego produktu do obrotu na terytorium Polski. Wygasa też ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wnioskowany produkt jest*

obecnie sprowadzany z zagranicy na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza, którego zasadność została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. W 2022 r. wydano 37 zgód na sprowadzenie produktu, sprowadzono zaś 553 opakowania. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją takiego produktu – wówczas jest on wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. W omawianym okresie decyzje takie wydano wobec 8 pacjentów, na podstawie czego zrefundowanych zostało 181 opakowań na łączną kwotę 7 182,08 zł netto.

#### Dowody naukowe

W ramach przeglądu odnaleziono dwie prace opisujące serie przypadków dotyczących leczenia chlorkiem ambenonium pacjentów z miastenią. W publikacji Schwab 1955 wskazano, że spośród 50 pacjentów, u których wypróbowano ten 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. 17 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, zgłosiło zmniejszenie działań niepożądanych 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. Autorzy badania stwierdzili, że chlorek ambenonium jest nieco silniejszy i działa około dwa razy dłużej niż neostygmina lub Mestinon i ma mniej skutków ubocznych dotyczących przewodu pokarmowego.

W publikacji Westerberg 1955 przedstawiono opis serii przypadków 30 pacjentów stosujących chlorek ambenonu (Mysuran), a wcześniej stosujących neostygminę, bromek pirydostygminy lub pirofosforan tetraetylu. W ocenie autorów chlorek ambenonu jest skutecznym 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.

Dodatkowo, przegląd Cochrane Mehndiratta 2014 stwierdza, że z wyjątkiem jednego małego i niejednoznacznego badania dotyczącego neostygminy podawanej donosowo, nie przeprowadzono żadnych innych randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących stosowania AChEI w miastenii. Odpowiedź na AChEI w badaniach obserwacyjnych jest jednak tak wyraźna, że trudno byłoby uzasadnić randomizowane, kontrolowane badanie, które pozbawiłoby uczestników grupy placebo leczenia.

### Problem ekonomiczny

*W świetle danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego cena jednostkowa leku Mytelase wynosi 39,68 zł. Eksperti w swoich opiniach wskazują, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego u od 2 % do 10% chorych z miastenią. Przyjmując, że leczenie chlorkiem ambenonium podejmie około 570 pacjentów, roczny koszt leczenia w szacowanej populacji docelowej wyniesie około 361,9 tys. zł. Po zwiększeniu o 25 liczby pacjentów w kolejnym roku, koszty leczenia w drugim roku refundacji wyniosą około 377,8 tys. zł.*

### Główne argumenty decyzji

- W świetle opinii ekspertów klinicznych, dla części pacjentów leczenie lekiem Mytelase jest jedyną tolerowaną opcją terapeutyczną w ramach pierwszej linii.*
- Wytyczne GNS 2016 stwierdzają, że chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.*
- W rekomendacjach HAS z lat 2016, 2011 i 2006, dotyczących okresowej oceny Mytelase, wskazuje się, że rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna. W dokumencie szwedzkiej agencji TLV z 2020 r. pozytywnie oceniono wniosek o podwyższenie ceny leku, uzasadniając decyzję tym, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastenii.*
- Koszty dla płatnika publicznego wynikające z importu wnioskowanego produktu leczniczego będą niskie.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.1.2023 „Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna”; data ukończenia 30 marca 2023 r.