# Rekomendacja nr 41/2025

## z dnia 25 kwietnia 2025 r.

## Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## w zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml we wskazaniu: miastenia

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml we wskazaniu: miastenia.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednie z kwietnia 2018 r. oraz z czerwca 2021 r., dotyczy bromku pirydostygminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz syropu. Substancja ta jest sprowadzana z zagranicy w produktach o nazwie handlowej Mestinon Retard (tabletki) oraz Mestinon (syrop) we wskazaniu miastenia. Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem poprzedniej rekomendacji.

W większości odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie pirydostygminy jako leku pierwszego wyboru leczenia objawowego. Niektóre dokumenty referowały do klasy farmakoterapeutycznej tj.: inhibitorów acetylocholinoesterazy, do których należy m.in. pirydostygmina. Alternatywną technologią medyczną dostępną jako pierwsza linia leczenia w terapii pacjentów z miastenią w Polsce jest bromek pirydostygminy w postaci tabletek drażowanych o standardowym uwalnianiu. Po nieskuteczności leczenia pirydostygminą dostępne są inne technologie, do których zalicza się: glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne, w przypadku pogorszenia leki ratunkowe oraz immunoterapie dostępne w programie lekowym, czyli rytuksymab, efgartigimod alfa, rawulizumab.

W wyniku aktualizacji dowodów naukowych zidentyfikowano 1 przekrojowe badanie Remijn-Nelissen 2022. Pacjenci z grupy aktualnie stosującej pirydostygminę wyżej oceniali skuteczność w oparciu o wyniki wizualnej skali analogowej w odpowiedzi na pytanie dotyczące całkowitego ustąpienia objawów niż pacjenci, którzy odstawili lek. W grupie pacjentów aktualnie stosujących pirydostygminę wykazano, że liczba działań niepożądanych była istotnie statystycznie skorelowana z dawką pirydostygminy. Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych, w grupie przyjmującej pirydostygminę względem grupy kontrolnej: wzdęcia, parcie na mocz, skurcze mięśni, niewyraźne widzenie, nadmierna potliwość, biegunka, skurcze nadbrzusza, zwiększone ślinienie, łagodne bóle głowy oraz objawy grypopodobne. Biegunka była najczęstszym powodem dyskontynuacji lub zmniejszenia dawki pirydostygminy.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu dalszego wydawania zgód na refundację produktów Mestinon i Mestinon Retard sprowadzanych z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby 1,15 mln zł.

Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mestinon w postaci tabletek 60 mg i 180 mg (postać o przedłużonym uwalnianiu)

we wskazaniu miastenia: HAS 2016, ocena nie odnosi się do produktu leczniczego Mestinon w postaci syropu.

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. Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pozostają spójne z dotychczasową oceną. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych pirydostygminy w przedmiotowym wskazaniu można uznać za zasadne.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Mestinon Retard, pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180 mg;
- Mestinon, pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml;

we wskazaniu: miastenia; 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

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

Zapadalność na miastenię wynosi około 1/33-250 000 osób, natomiast zachorowalność 1/5 000 w Europie. Przed 40 rokiem życia choroba dotyka przede wszystkim kobiet, natomiast po 50 r.ż. zarówno kobiet i mężczyzn. Cechuje się męczliwością mięśni, z okresami zaostrzeń i remisji. Najczęściej na początku można zaobserwować opadanie powiek. W przypadku nasilonych objawów, możliwe jest wystąpienie zaburzeń oddechowych i połykania – stan taki nazywa się przełomem miastenicznym.

Według danych NFZ w latach 2018-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie miastenia (ICD-10: G70.0) stopniowo wzrastała i wyniosła 3 317 pacjentów w 2018 r. oraz 5 750 pacjentów w 2023 r.

**Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne praktyki klinicznej jako lek pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z miastenią zalecają leki z klasy farmakoterapeutycznej inhibitory acetylocholinoesterazy, do których należy oceniana pirydostygmina.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych aktualnie w Polsce refundowanany jest produkt leczniczy Mestinon, tabletki drażowane 60 mg, zawierający pirydostygminę o standardowym uwalnianiu. Ww. lek stanowi alternatywną technologię dla ocenianej.

**Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkty lecznicze Mestinon Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg oraz Mestinon, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml są lekami zawierającymi substancję czynną bromek pirydostygminy. Pirydostygmina jest inhibitorem esterazy cholinowej, czyli enzymu rozkładającego acetylocholinę. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i wywołuje zwężenie źrenic, bradykardię, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych oraz mięśniówki jelit, zwężenie oskrzeli i moczowodów oraz nasilenie wydzielania przez gruczoły ślinowe i potowe. Ponadto

wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów.

Czas działania tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Mestinon Retard, tabl. 180 mg) jest średnio 2,5 razy dłuższy od tabletek zwykłych (Mestinon. tabl. 60 mg). Dla Mestinon Retard, tabl. 180 mg dawkowanie stanowi 1 do 3 tabletek dwa razy dziennie. Dawkowanie dla syropu zostało określone jako 10 x 5 ml kilka razy na dobę w odstępach zapewniających maksymalną ulgę. W ciężkich przypadkach wymagane może być podanie do 25 dawek leku, natomiast w przypadku łagodnych objawów wystarczające może być od 1 do 6 dawek na dobę. Wielkość dawki i częstość stosowania należy dostosować do indywidualnego pacjenta zarówno w przypadku tabletek jak i syropu.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

**Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego, odnaleziono 1 przekrojowe badanie obserwacyjne Remijn-Nelissen 2022, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oraz identyfikacji czynników związanych z dyskontynuacją leczenia pirydostygminą.

W ramach poprzednich ocen (Rekomendacja 29/2018[1]) odnaleziono jedno badanie z niskiego poziomu wiarygodności Sieb 2010. Wyniki dla skuteczności oceniano po 30 dniach względem wartości wyjściowej. Odnotowano IS poprawę w zakresie objawów klinicznych według skali BMGS oraz jakości życia ocenianej za pomocą narzędzia EuroQoL i narzędzia VAS. W ocenie z 2021 roku (Rekomendacja 78/2021[2]) nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

*Skuteczność i bezpieczeństwo*

Remijn-Nelissen 2022

*Skuteczność*

Pacjenci z grupy aktualnie stosującej pirydostygminę wyżej oceniali skuteczność mierzoną wizualną skalą analogową, dla zakresu między brakiem jakiegokolwiek efektu, a całkowitym ustąpieniem objawów choroby niż pacjenci, którzy odstawili lek:

- mediana 69,50 (IQR 49,00; 81,75) vs mediana 35,00 (IQR 4,50; 66,00); p < 0,001.

W ocenie korzyści zgodnie z zaproponowaną skalą, pacjenci obecnie stosujący pirydostygminę raportowali wyższą korzyść rozumianą jako lepsze samopoczucie związane ze stosowaniem pirydostygminy, względem pacjentów, którzy przerwali leczenie:

- mediana 73,00 (IQR 53,25; 87,00) vs mediana 49,00 (IQR 8,50; 72,50); p<0,001.

Przeprowadzono ocenę czynników związanych z dyskontynuacją leczenia pirydostygminą.
Wyróżniono: wiek w chwili diagnozy miastenii, płeć, klasa autoprzeciwciał, obraz kliniczny w chwili diagnozy. Istotną statystycznie korelację z dyskontynuacją leczenia pirydostygmina odnotowano dla:

- płci męskiej względem żeńskiej (Exp 1,77; 95% CI: 1,13; 2,82);
- obecności przeciwciał MuSK względem pacjentów seronegatywnych (Exp 4,13; 95% CI: 1,19; 14,27).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie korelacji z dyskontynuacją leczenia pirydostygminą dla parametrów tj. wiek w chwili diagnozy oraz rodzaj objawów.

[1] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestinon.pdf

[2] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/REK/2021MestinonRetard20BIP.pdf

*Bezpieczeństwo*

Z grupy aktualnie stosującej pirydostygminę 91% pacjentów zgłosiło jedno lub więcej działań niepożądanych w ciągu ostatnich siedmiu dni, w porównaniu do 54% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie pacjentów aktualnie stosujących pirydostygminę wykazano, że liczba działań niepożądanych była istotnie statystycznie skorelowana z dawką pirydostygminy. Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych, w grupie przyjmującej pirydostygminę względem grupy kontrolnej: wzdęcia, parcie na mocz, skurcze mięśni, niewyraźne widzenie, nadmierna potliwość, biegunka, skurcze nadbrzusza, zwiększone ślinienie, łagodne bóle głowy oraz objawy grypopodobne. Biegunka była najczęstszym powodem dyskontynuacji lub zmniejszenia dawki pirydostygminy.

*Ograniczenia*

Analiza efektywności klinicznej nie dostarcza dowodów na dodatkową lub podobną skuteczność wnioskowanych technologii (pirydostygmina o przedłużonym uwalnianiu, pirydostygmina w syropie) wobec aktualnie refundowanej technologii (pirydostygmina o standardowym uwalnianiu).

Brak wysokiej jakości danych klinicznych oceniających skuteczności bezpieczeństwo wnioskowanych technologii, czyli pirydostygminę o przedłużonym czasie uwalniania oraz pirydostygminę w syropie (brak jakichkolwiek badań).

Ograniczona liczba dowodów przeprowadzonych w relatywnie małych grupach pacjentów.

Brak bezpośrednich porównań z innymi terapiami alternatywnymi.

W badaniu Remijn-Nelissen 2022 nie wskazano formy farmaceutycznej stosowanej pirydostygminy.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

*Nie dotyczy.*

**Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Cena produktu leczniczego Mestinon Retard, pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180 mg wynosi 723,13 zł za opakowanie po 50 tabletek, natomiast cena produktu leczniczego Mestinon, pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/5 ml wynosi 7 833,00 zł za opakowanie po 473 ml.

Aktualnie zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym od 1.04.2025 r. cena detaliczna dla refundowanego produktu leczniczego Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg wynosi 118,66 zł, zgodnie z zakresem wskazań pacjent z miastenią ponosi odpłatność ryczałtową 4,80 zł.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)**

*Nie dotyczy.*

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

W oszacowaniach przyjęto ceny dla płatnika publicznego za opakowania produktu leczniczego Mestinon w zależności od formy farmaceutycznej, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. Założono, że w leczeniu miastenii na jednego pacjenta przypadają średnio rocznie:

- 27 opakowań Mestinon Retard w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu;
- 14 opakowań leku Mestinon w postaci syropu.

Wykonano prognozę liczebności populacji na podstawie danych ze zleceń dotyczących zgód wydanych na refundację w poprzednich latach (2017-2024). Na rok 2025 oszacowano:

- 42 pacjentów stosujących Mestinon Retard;
- 3 pacjentów stosujących Mestinon w postaci syropu.

Przyjmując powyższe założenia, maksymalne koszty refundacji mogą wynieść ok:

- 820 029,42 zł Mestinon Retard w postaci tabletek o przedłużonym działaniu;
- 328 986,00 zł Mestinon w postaci syropu.

Łączne koszty refundacji na najbliższy rok wyniosłyby około 1,15 mln zł.

*Ograniczenia*

Liczebność populacji oszacowana na podstawie danych z poprzednich zleceń wiąże się z dużym zakresem niepewności, ponieważ zauważalny jest wzrost liczby pacjentów z jednoczesnym spadkiem średniej liczby opakowań na pacjenta.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

**Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze miastenii (De Bleecker 2024, Gilhus 2024, GNS 2024, AWMF 2023, Murai 2022).

W wytycznych (De Bleecker 2024, Gilhus 2024, AWMF 2023) zaleca się stosowanie pirydostygminy jako leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z miastenią. W dwóch dokumentch (GNS 2024 oraz Murai 2022) odniesiono się do klasy farmakoterapeutycznej inhibitory acetylocholinoesterazy, do których należy m.in. pirydostygmina. GNS 2024 wskazuje, że pirydostygmina dostępna jest w postaci o natychmiastowym i o przedłużonym uwalnianiu, a wybór postaci zależy od stanu klinicznego pacjenta. Japońskie wytyczne Murai 2022 nie odnoszą się bezpośrednio do leczenia pirydostygminą lecz uwzględniają klasę związków inhibitory acetylocholinoesterazy, do której należy oceniany lek. Należy zaznaczyć, że wszystkie rekomendacje, za wyjątkiem wytycznych japońskich, przedstawiają podobny schemat leczenia, tj. pirydostygminę jako lek pierwszego wyboru leczenia objawowego. Wytyczne Murai 2022 wskazują imunoterapię jako podstawową metodę leczenia uogólnionej miastenii, podczas gdy inhibitory acetylocholinoesterazy pełnią rolę uzupełniającą.

Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mestinon w postaci tabletek 60 mg i 180 mg we wskazaniu miastenia: HAS 2016. Należy wskazać, że ocena nie odnosi się do produktu leczniczego Mestinon w postaci syropu. Komisja rekomenduje refundację Mestinon z poziomem odpłatności 65% wyłącznie we wskazaniu miastenia.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.02.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.171.2025.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Mestinon Retard oraz Mestinon we wskazaniu miastenia, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2025 z dnia 7 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum) oraz Mestinon (pyridostigmini) we wskazaniu: miastenia.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2025 z dnia 7 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum) oraz Mestinon (pyridostigmini) we wskazaniu: miastenia
2. Raport nr: OT.4211.5.2025 „Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 2 kwietnia 2025 r.