



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mestinon (bromek pirydostygminy)

we wskazaniu:

miastenia.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.5.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.17.2021)

Data ukończenia: 2 kwiecień 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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 z późn. zm) 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: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.).

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

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

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
AchR	receptor acetylocholiny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMGS	Besinger Myasthenia Gravis Score
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChE	cholinesteraza
CI	przedział ufności
CMA	Croatian Medical Association
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
EAN	European Academy of Neurology
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ENS	European Neurological Society
GIN	Guidelines International Network
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie
JCCGMG	Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PE	plazmafereza
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
r.ż.	rok życia
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

SR-Pyr	postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu (<i>sustained-release dosage form of pyridostigmine bromide</i>)
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
TRIP	Turning Research into Practice
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 940 z późn. zm.)
VAS	Visual Analogue Scale
WFNRGND	World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana – opis	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	14
6. Wskazanie dowodów naukowych	17
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	20
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
8. Kluczowe informacje i wnioski	21
9. Źródła.....	23
10. Załączniki.....	24
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

11.02.2025

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.171.2025.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze: Mestinon Retard, pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180 mg oraz Mestinon, pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml, we wskazaniu miastenia, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

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. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

☒ 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

Analizowane technologie medyczne:

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

Do finansowania we wskazaniu:

- Miastemia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.02.2025 r., znak PLD.45340.171.2025.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 11.02.2025 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych:

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

we wskazaniu:

- Miastemia;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

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

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

Należy zwrócić uwagę, iż preparat bromku pirydostrygminy w postaci tabletek o normalnym czasie uwalniania (Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg) jest aktualnie refundowany dla pacjentów z miastenią (poziom odpłatności ryczałt, WDS: 4,5 PLN).

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.171.2025.1.AB dołączono następującą informację: „(...) Minister Zdrowia informuje, że w 2024 r. pozytywnie rozpatrzył:

- 62 wnioski o refundację produktu leczniczego Mestinon Retard, pyridostigmini bromidum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 180 mg dla 38 pacjentów, wydając zgodę na refundację 716 opakowań produktu leczniczego

oraz

- 2 wnioski o refundację produktu leczniczego Mestinon, pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml, wydając zgodę na refundację 25 opakowań produktu dla 2 pacjentów.

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/ml wynosi 7 833,00 zł za opakowanie po 473 ml. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 11 lutego 2025 r.).”

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Miastenia

Definicja

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

W miastении występuje degradacja AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. Ok. 75% chorych ma stwierdzoną przetrwałą grasicę lub jej przerost, a ok. 10%- grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodzonych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Gravesa i Basedowa, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalenie wielomięśniowe.

Źródło: Szczeklik 2023

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- G - Choroby układu nerwowego
 - G70 - Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe
 - G.70.0 – Miastenia

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2023

Diagnostyka

Rozpoznanie obejmuje:

1. Badania pomocnicze

1) Badania elektrofizjologiczne

- Elektrostymulacyjna próba nużliwości – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w trakcie stymulacji nerwu (tzw. dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10%),
- Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.

2) Badania laboratoryjne

- Przeciwciała anty-AchR w surowicy,
 - Przeciwciała anty-MusK w surowicy.
- 3) Badania obrazowe – TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR.
2. Kryteria rozpoznania:
- wywiad,
 - stwierdzenie apokamnozy,
 - dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem (po wstrzyknięciu i.v. 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastonii),
 - wynik badań elektrofizjologicznych,
 - wykrycie autoprzeciwciał.
3. Rozpoznanie różnicowe:
- inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego – zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, botulizm (zatrucie jadem kiełbasianym),
 - inne choroby układu nerwowego – stwardnienie rozsiane, guz pnia mózgu, uszkodzenia nerwów gałkoruchowych.
4. Ocena stanu klinicznego

Źródło: Szczeklik 2023

Leczenie

Zalecenia ogólne:

- 1) Leczenie współistniejących autoimmunologicznych i zakażeń
- 2) Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego oraz częsty odpoczynek
- 3) Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium
 - antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. genatymycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, cholorochiny i in.
 - stabilizujących błonę komórkową – prokainamid, lidokainy, β -blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego
 - magnezu i.v.
 - penicylaminy
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu
 - radiologicznych środków cieniujących zawierających jod
 - leków znieczulenia ogólnego - sukcyntylocholiny
 - cisplatyny.
- 4) 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 oraz dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3-4 x dziennie, a maksymalna dawka dobową to 360 mg. Ze względu na swoiste nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Bardzo często poprawa jest jedynie przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.

W przypadku, gdy leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozpatrzyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowany jest prednizon i azatiopryna, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotrksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Panuje pogląd, iż leczenie operacyjne jest zalecane w przypadku uogólnionej miastonii, szczególnie u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u ok. 45-80% operowanych osób, natomiast trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołooperacyjna sięga mniej niż 2%, a powikłania pooperacyjne pojawiają się u ok. 15%.

Źródło: Szczeklik 2023

Epidemiologia

Częstość występowania miastennii wynosi 5-125/mln, natomiast roczna zapadalność 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 rż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 rż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastennii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

Źródło: Szczeklik 2023

Na miastennię choruje w Polsce około 6000 pacjentów, od wczesnego dzieciństwa do późnej starości.

Źródło: Kostera-Pruszczyk 2013 (Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (1): 11-15)

Miastenia gravis dotyka około 50-125 osób na milion populacji. Rocznie notuje się około 3 zachorowań na milion osób.

Źródło: Katarzyna Stelmasiak-Kozłowska 2016 (Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce Choroby, Poznań 2016)

Rokowanie

U ok. 15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepsze rokowania szacowane są w przypadkach miastennii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenniczego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Źródło: Szczeklik 2023

Sytuacje szczególne:

1. Przełom miastenniczny – to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastennii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u około 20% chorych z uogólnioną miastenią. Czynniki ryzyka pojawienia się przełomu miastenniczego to starszy wiek oraz zajęcie mięśni oddechowych. Zalecane leczenie to:
 - określenie i eliminacja czynników wywołujących przełom - u ok. 1/3 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, zaburzenia elektrolitowe, ciąża,
 - leczenie miastennii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG 0,4 g/kg przez 5 dni, metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg i odstawia się inhibitory ChE,
 - objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.
2. Przełom cholinergiczny – pojawia się u pacjentów z nasilonymi objawami miastennii, którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką. Charakterystyczną cechą przełomu jest zwolnienie czynności serca oraz bardzo wąskie źrenice. Leczenie jest takie jak w przełomie miastennicznym.
3. Ciąża – w 30% przypadków następuje zmniejszenie objawów miastennii, natomiast u 30% ciąża nie ma wpływu na przebieg choroby. U ok. 40% kobiet dochodzi do pogorszenia, szczególnie w I trymestrze. W okresie połogu 30% kobiet może doświadczyć nagłego pogorszenia z zaburzeniami oddychania. Stosowanie inhibitorów ChE jest bezpieczne, GKS stosuje się w minimalnej dawce zapewniającej skuteczne opanowanie objawów, leków immunosupresyjnych nie stosuje się. W przypadku przełomu miastenniczego można wykonać wymianę osocza lub zastosować IVIG. Zalecane jest nieplanowanie ciąży w pierwszych latach po rozpoznaniu miastennii.
4. Miastenia u dzieci – 12% noworodków urodzonych przez matki chore na miastennię dotyczą przejściowe objawy miastennii w postaci cichego płaczu, a także trudności w oddychaniu i ssaniu. Przedstawione symptomy mogą utrzymywać się do 4 miesiąca życia.
5. Miastenia oczna – najczęściej przechodzi w postać uogólnioną, ale u ok. 15% chorych objawy oczne utrzymują się przez cały okres trwania choroby. Inhibitory ChE generują większą poprawę w obszarze opadania powiek niż podwójnego widzenia, ale generalnie są mało skuteczne i większość pacjentów wymaga podania prednizonu (głównie 5-60 mg co drugi dzień). W przypadku nieskuteczności GKS (glikokortykosteroidy) lub w celu zredukowania ich dawki można podać azatioprynę. Rozpoznanie grasiczaka jest wskazaniem do usunięcia grasicy. Takie postępowanie może zapobiec uogólnieniu się miastennii.

Źródło: Szczeklik 2023

3.2. Liczebność populacji

Liczebność na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono szacowaną przez ekspertów liczebność pacjentów z miastenią w Polsce, przedstawioną w opiniach przesłanych w trakcie prac nad raportem z 2018 r., nr: OT.4311.4.2018.

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii WUM:

- Obecna liczba chorych w Polsce – „ok. 6 000”.
- Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce – „Brak polskich danych epidemiologicznych szacunkowo ok. 150/rok”.

Dr. n. med. Sławomir Wawrzyniak – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii, Bydgoszcz:

- Obecna liczba chorych w Polsce – „ok. 4-5 tys. chorych – brak dokładnych danych epidemiologicznych”.

Liczebność populacji wskazana w zleceniach MZ

W piśmie zlecającym wskazano, iż MZ w 2024 r. wydało zgody na sprowadzenie:

- leku Mestinon Retard (tabletki) dla 38 pacjentów;
- leku Mestinon (syrop) dla 2 pacjentów.

W piśmie zlecającym dla raportu z 2021 r. wskazano, iż MZ w 2020 r. wydało zgody na sprowadzenie:

- leku Mestinon Retard (tabletki) dla 21 pacjentów;
- leku Mestinon (syrop) dla 3 pacjentów.

W piśmie zlecającym dla raportu z 2021 r. wskazano, iż MZ w 2018 r. wydało zgody na sprowadzenie:

- leku Mestinon Retard (tabletki) dla 10 pacjentów;
- leku Mestinon (syrop) dla 1 pacjenta.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. . Charakterystyka ocenianych interwencji

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum) tabletki 180 mg, 50 tabletek	Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum) tabletki 180 mg, 100 tabletek	Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/5 ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna DDD	N 07 AA 02 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatikomimetyki, inhibitory acetylocholinoesterazy DDD: 180 mg		
Substancja czynna	pyridostygmina bromku		
Wnioskowane wskazanie	Miastenia		
Wskazania zarejestrowane	Miastenia (myasthenia gravis), porażenna niedrożność jelit, pooperacyjne zatrzymanie moczu.		
Dawkowanie	Wielkość dawki i częstość stosowania należy dostosować do indywidualnego pacjenta. 1-3 180 mg tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1-2 razy dziennie, jednak niektórzy pacjenci mogą wymagać znacznie odbiegającego dawkowania. Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna wynosić co najmniej 6 godzin. Dla optymalnej kontroli objawów wymagane może być równoległe stosowanie szybciej działających tabletek lub syropu. Czas działania tabletek o przedłużonym uwalnianiu średnio jest 2,5 razy dłuższy od tabletek zwykłych (60 mg).		Wielkość dawki i częstość stosowania należy dostosować do indywidualnego pacjenta. Dawkowanie dla syropu i tabletek drażgowych (60 mg) jest tożsame. 10 x 5 ml kilka razy na dobę w odstępach zapewniających maksymalną ulgę kiedy pożądana jest maksymalna siła. 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.
Mechanizm działania	Pyridostygmina jest inhibitorem esterazy cholinowej, 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. Pyridostygmina działa dłużej niż neostygmina, choć jej działanie występuje nieco później (po 30 do 60 minutach od doustnego przyjęcia). Wywiera również słabsze działanie muskarynowe niż neostygmina, w związku z czym jest zwykle lepiej tolerowana. Mestinon zaczyna działać po ok. 2-3 h od przyjęcia, natomiast okres jego działania wynosi 4 h i w takich odstępach czasu zalecane jest podawanie.		
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu (FDA) 12.01.1959 r.		Data pierwszego dopuszczenia do obrotu (FDA) 25.01.1965 r.
Podmiot odpowiedzialny	MEDA Pharma GmbH&Co.KG*		

* - ChPL Mestinon 60 mg

Źródło: <https://www.whocc.no/>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Komentarz Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że na stronie FDA analitycy odnaleźli informację odnośnie odpowiedników produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg:

- Pyridostigmini Bromidum (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg firmy ALVOGEN MALTA, zarejestrowane przez FDA 26.06.2015 r.,
- Pyridostigmini Bromidum (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg firmy IMPAX LABS INC, zarejestrowane przez FDA 15.09.2015 r.,
- Pyridostigmini Bromidum (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg firmy KINEDEXE UK, zarejestrowane przez FDA 15.08.2017 r.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Leki Mestinon Retard (tabletki) i Mestinon (syrop) były wcześniej dwukrotnie przedmiotem oceny w Agencji w ramach importu docelowego:

- W 2018 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr: 30/2018 z dnia 26 marca 2018 r.) oraz Rekomendację (nr: 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r.) dla wydawania zgód na refundację powyższych preparatów;
- W 2021 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr: 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.) oraz Rekomendację (nr: 78/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r.) dla wydawania zgód na refundację powyższych preparatów.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 19.03.2025 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne, w których przedstawiono informacje na temat stosowania bromku pirydostygminy: De Bleecker 2024 (Belgia), Gilhus 2024 (Skandynawia), GNS 2024 (Niemcy). W dokumencie Murai 2022 (Japonia) przedstawiono zalecenia odnoszące się do klasy związków do których należy wnioskowany lek - inhibitorów acetylocholinoesterazy.

We wszystkich dokumentach wskazano bromek pirydostygminy, jako leczenie objawowe pierwszego rzutu w miastenii. W japońskiej wytycznej Murai 2022 wskazano, iż leczenie za pomocą inhibitorów ma charakter uzupełniający względem immunoterapii – leczenia przyczynowego.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem bromku pirydostygminy obejmują: skurcze żołądka, nudności, wymioty i biegunki, skurcze mięśni, zwiększoną potliwość, zwiększoną wydzielinę oskrzelową, niedociśnienie i bradykardię

Bromku pirydostygminy nie należy podawać w przypadku niedrożności przewodu pokarmowego lub dróg moczowych i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową, bradyarytmią lub niedawno przebytą niedrożnością naczyń wieńcowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
De Bleecker 2024 (Belgia)	<u>Zalecenia ekspertów od leczenia miastenii dotyczące terapii pacjentów w Belgii.</u> W dokumencie zalecenia przedstawiono w formie opisowej. Leczenie objawowe - pirydostygmina Doustna pirydostygmina (odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy, AChEI) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z miastenią (MG). Lek jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z mechaniczną niedrożnością jelit lub dróg moczowych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg (1-3 razy dziennie), dawka podtrzymująca 30-90 mg (3-6 razy dziennie, maksymalna dawka dzienna 720 mg, maksymalna dawka na jedno podanie 120 mg). Często zgłaszane działania niepożądane: nadmierna potliwość, ślinotok, łzawienie oczu, nudności, biegunka, wielomocz, drgawki, skurcze mięśni. Zapobieganie działaniom niepożądanym: przed rozpoczęciem stosowania pirydostygminy należy rozważyć ocenę czynności serca. Zmniejszyć dawkę w przypadku pogorszenia czynności nerek. Odpowiedź pacjentów na leczenie pirydostygminą jest zindywidualizowana pod względem: stopnia złagodzenia osłabienia, optymalnej dawki i tolerancji. Pirydostygmina przywraca długotrwałą siłę mięśni do normalnego poziomu tylko u niewielkiej grupy pacjentów. Atropina może być stosowana w celu przeciwdziałania cholinergicznym skutkom ubocznym pirydostygminy. Atropina jest powszechnie dostępna i skuteczna z krótkim początkiem działania. Efekty uboczne obejmują suchość w ustach, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, tachykardię i dezorientację. Ograniczają one jej stosowanie i wymagają uważnego monitorowania. Dlatego atropina nie jest zalecana do tego celu. Pirydostygmina i prednizon w niskich dawkach są uważane za bezpieczne w czasie ciąży, jednak pirydostygmina może powodować przedwczesne skurcze macicy pod koniec ciąży. <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i>
Gilhus 2024 (Skandynawia)	<u>Zalecenia ekspertów ze Skandynawii dotyczące leczenia miastonii</u> Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące ocenianej technologii lekowej • Pirydostygmina w optymalnej dawce powinna być podawana jako leczenie objawowe pierwszego rzutu u większości pacjentów z miastenią; • Pirydostygmina, kortykosteroidy w dawkach dobowych poniżej 20 mg i azatiopryna są uważane za bezpieczne podczas ciąży i karmienia piersią. Diagnosis of generalized AChR-antibody-positive MG Start symptomatic treatment -pyridostigmine first-line, second-line alternatives Start immunotherapy, if not in rapid remission -prednisolone +azathioprine or rituximab first-line Second line immunosuppressants if no remission. Consider new immunotherapies Thoracic CT or MRI Thymectomy within 4 months, if: -thymoma suspected or -age below 50 (65) years Early signs of MG crisis: -hospitalisation (ICU) -PLEX/IVIG -enhance immunotherapy Rehabilitation, physical training (min. 150 min. per week), and work- place adaptation. Goal to maintain good daily functions and ability to work Special attention: Pregnancy, comorbidities, infections Rysunek 1. Schemat terapii miastonii Poniżej przedstawiono ogólne informacje o leku Inhibitory acetylocholinoesterazy są zalecane jako leki pierwszego rzutu w miasteni, ponieważ zwiększają ilość acetylocholino w szczelinie synaptycznej, poprawiając w ten sposób przewodność nerwowo-mięśniową. Podstawowym lekiem z wyboru jest bromek pirydostygminy. Chlorek ambenonium jest zwykle mniej skuteczny i jest uważany za inhibitor esterazy acetylocholino drugiego rzutu. Dawkowanie pirydostygminy jest dostosowywane indywidualnie, przy czym typową dawką dla dorosłych jest 30-60 mg co 4-6 godzin. U pacjentów pediatrycznych miareczkowanie rozpoczyna się od 1 mg/kg/dobę, a typowa dawka wynosi 7 mg/kg/dobę. Dzienna dawka 450-600 mg lub większa może powodować zwiększone osłabienie mięśni i kryzys cholinergiczny. Działania niepożądane obejmują: skurcze żołądka, nudności, wymioty i biegunki, skurcze mięśni, zwiększoną potliwość, zwiększoną wydzielinę oskrzelową, niedociśnienie i bradykardię. Pirydostygminy nie należy podawać w przypadku niedrożności przewodu pokarmowego lub dróg moczowych i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową, bradyarytmią lub niedawno przeżytą niedrożnością naczyń wieńcowych. Pirydostygmina wpływa na wrażliwość na niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie, takie jak bromek wekuronium. Pirydostygminę należy odstawić w trakcie przełomu miastenicznego, aby zapobiec zwiększonemu wydzielaniu śluzu i zatykaniu dróg oddechowych. Należy ją ponownie włączyć do terapii, przed odstawieniem pacjenta od wentylacji mechanicznej. Pirydostygmina jest bezpieczna w okresie poczęcia i ciąży. Występujące podczas ciąży wymioty i zmiany wchłaniania mogą wymagać dostosowania dawki leku. <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GNS 2024 (Niemcy)	Wytyczne Niemieckiego Stowarzyszenia Neurologów dotyczące leczenia miastonii Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące ocenianej technologii lekowej W leczeniu objawowym miastonii należy stosować inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE-I), głównie pirydostygminę. Należy stosować pirydostygminę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i/lub o przedłużonym uwalnianiu, w zależności od nasilenia choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych i tolerowanych indywidualnych dawek terapeutycznych, wynoszących do 720 mg. Dawki powyżej 720 mg p.o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dawkę dostosowaną do masy ciała. U dzieci i młodzieży dawkę pirydostygminy oblicza się na 1-7 mg/kg m.c./dobę, przy czym pojedyncza dawka na początku wynosi 0,5-1 mg/kg m.c.; nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 450 mg. Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.
Murai 2022 (Japonia)	Japońskie wytyczne dotyczące leczenia miastonii W dokumencie nie przedstawiono bezpośrednich rekomendacji dla pirydostygminy, lecz uwzględniono klasę związków: inhibitory acetylocholinoesterazy, do której należy oceniany lek. Immunoterapia jest zawsze podstawową metodą leczenia uogólnionej miastonii, podczas gdy inhibitory acetylocholinoesterazy pełnią rolę uzupełniającą. W miastonii ocznej początkowo stosuje się inhibitor acetylocholinoesterazy i krople do oczu z nafazoliną. W uogólnionej miastonii leczenie należy rozpocząć od małej dawki prednizolonu z inhibitorem kalcyneuryny i inhibitorem acetylocholinoesterazy. Generalized Low PSL + CNI + AChEI Ocular OMG g-EOMG g-LOMG g-TAMG g-MuSKMG g-SNMG AChEI + Naphazoline Low PSL Thymectomy (w/thymoma) Repeat IVMP CNI Thymectomy EFT IVIg/PLEX/IAPP ± IVMP Repeat FT Molecular target EFT IVIg/PLEX ± IVMP Repeat FT Molecular target Rysunek 2. Algorytm leczenia miastonii. AChEI - inhibitor acetylocholinoesterazy; CNI - inhibitor kalcyneuryny; EFT - wczesne szybko działające leczenie; FT - szybko działające leczenie; g-EOMG - uogólniona miastenia o wczesnym początku; g-LOMG - uogólniona miastenia o późnym początku; g-MuSKMG - uogólniona miastenia z dodatnim przeciwciałem MuSK; g-SNMG - uogólniona miastenia seronegatywna; g-TAMG - uogólniona miastenia związana z grasiczakiem; IAPP - plazmafereza immunoadsorpcyjna; IVIg - dożylna immunoglobulina; IVMP - dożylny metyloprednizolon; OMG - miastenia oczna; PLEX - wymiana osocza; PSL - prednizolon. Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających bromek pirydostygminy w leczeniu miastonii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.03.2025 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.06.2021, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.17.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z miastonią.

Interwencja: bromek pirydostygminy.

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania

Przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono 2 badania RWD: Antonini 2023 i Remijn-Nelissen 2022.

W badaniu Antonini 2023 oceniano epidemiologię, leczenie i skutki finansowe miastennii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji Włoch. Bromek pirydostygminy był najczęściej stosowanym lekiem (zakres 81%- 46% pacjentów w kolejnych latach obserwacji). W badaniu oceniano istotne aspekty stosowania bromku pirydostygminy w obecnej praktyce klinicznej, na podstawie danych z Niderlandzko-Belgijskiego rejestru chorych na miastennię. Wyniki przeprowadzonej wśród pacjentów ankiet, są zgodne z treścią wytycznych leczenia miastennii - bromek pirydostygminy jest skutecznym lekiem pierwszego rzutu leczenia objawowego miastennii. Najczęściej wskazane działania niepożądane obejmowały: wzdęcia, parcie na mocz, skurcze mięśni, niewyraźne widzenie i nadmierna potliwość. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opis i wyniki badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
Antonini 2023 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Argenx i CliCon S.r.l. Societ' a Benefit</i>	Cel: Celem badania była ocena epidemiologii, leczenia i skutków finansowych miastennii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji Włoch. Typ badania: rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) – obserwacyjne badanie retrospektywne. Uwzględniono informacje z administracyjnych baz danych wybranych oddziałów opieki zdrowotnej we Włoszech, obejmujących populację około 12 milionów osób, objętych opieką zdrowotną. Kryteria włączenia: - Dorośli; - Diagnoza miastennii w okresie 2011-18, stwierdzona na podstawie hospitalizacji z jej powodu lub choroby którym przepisano bromek pirydostygminy; - Dostępne dane dla minimum okresu 1 roku przed i po rozpoznaniu miastennii Kryteria wykluczenia: - Wiek < 18 lat; - Dostępne dane obejmujące < 1 rok od rozpoznania miastennii; - Pacjenci z chorobą Parkinsona lub urazem rdzenia kręgowego.	Wyniki: W ramach badania odnaleziono dane dla 4397 pacjentów, średnia wieku wynosiła 61,7 lata, odsetek mężczyzn wynosił 46,6%. Najczęściej stosowanym lekiem był bromek pirydostygminy, otrzymywało go 3692 (84,0%) pacjentów, 2098 (52,5%) pacjentów i 1456 (46,8%) pacjentów, w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku obserwacji. Okolo 16% pacjentów otrzymywało niesteroidowe terapie immunosupresyjne, głównie azatioprynę, okolo 1-3% pacjentów otrzymywało IVIg lub PE. Stosowanie kortykosteroidów zmniejszyło się z 54,5% w pierwszym roku obserwacji do 44,6% w trzecim roku. Przez cały okres obserwacji żadnego leczenia nie zastosowano u 378 (8,6%) pacjentów. Wśród 4019 pacjentów otrzymujących terapię, lekiem pierwszego rzutu był brmek pirydostygminy (78,6%). Łącznie 3114 (77,5%) pacjentów przeszło do drugiej (po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu), po okresie średnio 8,8 miesięcy (SD ± 15,7). Z pośród pacjentów stosujących drugą linię leczenia, 32,5% przeszło do trzeciej linii po okresie średnio 12,5 miesiąca (±18,0). Najczęściej stosowany schemat leczenia obejmował sekwencję: brmek pirydostygminy, kortykosteroidy i NSIST (33,6%). 20% pacjentów z trzeciej linii przechodziło do czwartej linii terapii.

	Punkty końcowe: M.in. odsetek pacjentów stosujących bromek pirydostygminy, maksymalna dawka leku	
Remijn-Nelissen 2022 Źródło finansowania: Grant od NMD Pharma	Cel: przegląd istotnych aspektów stosowania bromku pirydostygminy w obecnej praktyce klinicznej Typ badania: retrospektywne obserwacyjne kohortowe, ankietowe. Uwzględniono pacjentów z Niderlandzko-Belgijskiego rejestru pacjentów z miastenią. Kryteria włączenia: - pacjenci z Niderlandzko-Belgijskiego rejestru pacjentów z Miastenią; Punkty końcowe: - Skuteczność i skala korzyści, na podstawie oceny pacjenta (skala analogowa VAS 1-100 pkt. oraz występowanie poszczególnych objawów choroby); - Bezpieczeństwo na podstawie oceny pacjenta obejmującej występowanie 30 działań niepożądanych; - Rozpowszechnienie terapii. - Zidentyfikowanie czynników predykcyjnych odstawienia pirydostygminy;	Wyniki: Spośród 642 zaproszonych pacjentów 410 (64%) w pełni wypełniło ankietę. 19 (3%) pacjentów częściowo wypełniło ankietę i zostało wykluczonych z dalszych analiz. Dane wyjściowe dotyczące 232 osób, które nie udzieliły odpowiedzi, były obecne w rejestrze; charakterystyka wyjściowa nie różniła się między grupą odpowiadającą i nie odpowiadającą. W czasie badania 61% pacjentów stosuje pirydostygminę, 37% odstawiło pirydostygminę, 2%, nigdy nie stosowało pirydostygminy. Skuteczność Ocena skuteczności w skali VAS: mediana 60 pkt. (IQR 28-78), [wynik 1 „brak efektu leczenia”, wynik 100 „całkowite ustąpienie objawów choroby”]. Pacjenci z grupy aktualnie stosującej lek postrzegali lepsze działanie pirydostygminy [mediana 69,5 (IQR 49-81,75)] niż pacjenci z grupy odstawiającej lek [mediana 35 (IQR 4,5-66) p < 0,001]. Lek działał najsłabiej na poprawę objawu „zmęczenie”. W grupie obecnie stosującej lek i w grupie odstawiającej lek, brak zmian w działaniu pirydostygminy w miarę upływu czasu zgłosiło odpowiednio: 55% i 21% pacjentów. W grupie odstawiającej lek, 23% pacjentów stwierdziło, że początkowy efekt był dobry, ale z czasem osłabił; 12% wskazało, że początkowy efekt był dobry, ale z czasem do osiągnięcia tego samego efektu konieczne było zwiększanie dawek. Bezpieczeństwo 91% pacjentów z grupy aktualnie stosującej lek zgłosiło jedno lub więcej działań niepożądanych w ciągu ostatnich siedmiu dni, w porównaniu do 54% pacjentów z grupy kontrolnej (składającej się z grup odstawiających lek i nigdy go nie stosujących). Pacjenci z grupy aktualnie stosującej lek zgłaszali większą liczbę działań niepożądanych w ciągu ostatnich siedmiu dni [mediana 5 (IQR 2-8)] niż pacjenci z grupy kontrolnej [mediana 1 (IQR 0-4) p < 0,001]. Najczęściej występowały: wzdęcia, parcie na mocz, skurcze mięśni, niewyraźne widzenie i nadmierna potliwość. Zmęczenie, nadmierna potliwość, skurcze brzucha, uderzenia gorąca i nieregularne bicie serca były częściej zgłaszane przez kobiety niż przez mężczyzn. W grupie pacjentów, którzy odstawili pirydostygminę, działania niepożądane były przyczyną odstawienia leku u 26%, najczęściej: biegunka, skurcze brzucha i drżenie mięśni. Najczęstszym powodem odstawienia pirydostygminy był brak skuteczności (38%) i rozpoczęcie terapii innym lekiem (34%). Leki kontrolujące skutki uboczne były stosowane u 20% pacjentów, z których 24% stosowało leki hamujące biegunkę, takie jak loperamid, 56% stosowało atropinę, 18% stosowało „inne leki”, a 13% odpowiedziało „nie wiem”. Spośród 14 pacjentów, którzy odpowiedzieli, że stosowali „inne leki”, najczęściej wymieniano inhibitory pompy protonowej (n = 7). Ocena korzyści z terapii W ramach oceny korzyści z terapii względem obciążenia działaniami niepożądanymi, pacjenci zgłaszali medianę korzyści netto z dla terapii bromkiem pirydostygminy wynoszącą 65 w skali VAS [od 0 „czułem się znacznie gorzej” do 100 („czułem się znacznie lepiej”) (IQR 45-84)]. Wnioski Prawie wszystkie międzynarodowe wytyczne zalecają bromek pirydostygminy jako leczenie pierwszej linii w miasteni. Nasze dane nie przemawiają za zmianą tych wytycznych, chociaż obserwowana skuteczność była stosunkowo niewielka, a działania niepożądane występowały często. Niemniej jednak, bromek pirydostygminy pozostaje lekiem, który jest łatwo dostępny po niskich kosztach i ma bardzo korzystny długoterminowy profil bezpieczeństwa. Ponadto większość pacjentów doświadcza pozytywnego wpływu na objawy, a potencjalne skutki uboczne są na ogół łagodne i odwracalne.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ramach zlecenia MZ nie przekazano danych umożliwiających przedstawienie aktualnych wydatków na ocenianą technologię lekową. Wynika to prawdopodobnie z niedawnego wprowadzenia leku na rynek.

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Poniżej przedstawiono informacje na temat wydatków płatnika (MZ) poniesionych w ramach importu docelowego, na refundację bromku pirydostygminy w analizowanym wskazaniu. Dane pochodzą ze zleceń przekazanych do Agencji.

Tabela 4. Informacje dotyczące refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu miastenia.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN brutto]
Rok 2024				
Mestinon Retard (tabletki)	62	38	716	517 761
Mestinon (syrop)	2	2	25	195 825
Rok 2020				
Mestinon Retard (tabletki)	42	21	446	301 567
Mestinon (syrop)	7	3	57	352 566
Lata 2016-2017				
Mestinon Retard (50 tabletek)	42	10	330	250 800
Mestinon Retard (100 tabletek)			44	66 000
Mestinon (syrop)	2	1	12	62 400

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 11.02.2025 r., znak PLD.45340.171.2025.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 11.02.2025 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych:

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

we wskazaniu:

- Miastemia;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

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

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

Należy zwrócić uwagę, iż preparat bromku pirydostygminy w postaci tabletek o normalnym czasie uwalniania (Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg) jest aktualnie refundowany dla pacjentów z miastenią (poziom odpłatności ryczałt, WDS: 4,5 PLN).

Problem zdrowotny

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

Częstość występowania miastenii wynosi 5-125/mln, natomiast roczna zapadalność 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 rż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 rż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne, w których przedstawiono informacje na temat stosowania bromku pirydostygminy: De Bleecker 2024 (Belgia), Gilhus 2024 (Skandynawia), GNS 2024 (Niemcy). WQ dokumencie Murai 2022 (Japonia) przedstawiono zalecenia odnoszące się do klasy związków do których należy wnioskowany lek - inhibitorów acetylocholinoesterazy.

We wszystkich dokumentach wskazano bromek pirydostygminy, jako leczenie objawowe pierwszego rzutu w miastenii. W japońskiej wytycznej Murai 2022 wskazano, iż leczenie za pomocą inhibitorów ma charakter uzupełniający względem immunoterapii – leczenia przyczynowego.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem bromku pirydostygminy obejmują: skurcze żołądka, nudności, wymioty i biegunki, skurcze mięśni, zwiększoną potliwość, zwiększoną wydzielinę oskrzelową, niedociśnienie i bradykardię

Bromku pirydostygminy nie należy podawać w przypadku niedrożności przewodu pokarmowego lub dróg moczowych i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową, bradyarytmią lub niedawno przebytą niedrożnością naczyń wieńcowych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono 2 badania RWD: Antonini 2023 i Remijn-Nelissen 2022.

W badaniu Antonini 2023 oceniano epidemiologię, leczenie i skutki finansowe miastonii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla populacji Włoch. Bromek pirydostygminy był najczęściej stosowanym lekiem (zakres 81% - 46% pacjentów w kolejnych latach obserwacji).

W badaniu Remijn-Nelissen 2022 oceniano istotne aspekty stosowania bromku pirydostygminy w obecnej praktyce klinicznej, na podstawie danych z Niderlandzko-Belgijskiego rejestru chorych na miastonię. Wyniki przeprowadzonej wśród pacjentów ankiet, są zgodne z treścią wytycznych leczenia miastonii - bromek pirydostygminy jest skutecznym lekiem pierwszego rzutu leczenia objawowego miastonii. Najczęściej wskazane działania niepożądane obejmowały: wzdęcia, parcie na mocz, skurcze mięśni, niewyraźne widzenie i nadmierna potliwość.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dotychczasowe wydatki płatnika (MZ) związane z refundacją w ramach importu docelowego wnioskowanych preparatów wynosiły:

- w 2024 roku: 710 tys PLN;
- w 2020 roku: ~650 tys PLN;
- w latach 2016-2017: ~380 tys PLN;

9. Źródła

Badania i wytyczne kliniczne	
Antonini 2023	Antonini G., Habetswallner F., Inghilleri m., Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy, Heliyon 9 (2023) e16367
De Bleecker 2024	De Bleecker J.L., Remiche G., Alonso-Jiménez A., Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium, Acta Neurologica Belgica (2024) 124:1371–1383
Gilhus 2024	Gilhus N.E., Andersen H., Andersen L.K., Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment, Eur J Neurol. 2024;31:e16229
GNS 2024	Wiendl H., Abicht A., Chan A., Guideline for the management of myasthenic syndromes, Ther Adv Neurol Disord 2023, Vol. 16: 1–31 DOI: 10.1177/17562864231213240
Murai 2022	Murai H., Utsugisawa K., Motomura M., The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome, Clin Exp Neuroimmunol. 2023;14:19–27.
Remijn-Nelissen 2022	Remijn-Nelissen L., JanJ.G.M. Verschuuren J.J.G.M, Tannemaat M.R., The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study, Neuromuscular Disorders 32 (2022) 790–799
Pozostałe publikacje	
ChPL Mestinon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mestinon, 60 mg, tabletki drażowane. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mestinon_tab_dra.pdf
Mestinon Label	Mestinon (pyridostigmine bromide) syrup, tablets and timespan tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/15193s18lbl.pdf

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 25.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
20	(((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract])) AND ((myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh])) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR consensusdevelopmentconference[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) OR ((trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]) AND (((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract])) AND ((myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh])))))	269
19	(((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract])) AND ((myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh]))	49
9	(((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract])) AND ((myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh]))	1,169
11	(trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]) AND (((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract])) AND ((myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh]))	258
10	trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]	11,878,770
8	(((((Mestion[Title/Abstract] OR (Pyridostigmi*[Title/Abstract])) OR ("Pyridostigmine Bromide"[Mesh])) OR (Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract]))	2,886
7	Amiasten[Title/Abstract] OR Amygra[Title/Abstract] OR Antilon[Title/Abstract] OR Astinon[Title/Abstract] OR Kalymín[Title/Abstract] OR Meshanon[Title/Abstract] OR Pyrimine[Title/Abstract] OR Pýrinon[Title/Abstract] OR Pystinon[Title/Abstract] OR Regonol[Title/Abstract]	7
6	"Pyridostigmine Bromide"[Mesh]	1,806
5	Pyridostigmi*[Title/Abstract]	2,242
4	Mestion[Title/Abstract]	89
3	(myasthenia gravis[Title/Abstract] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh]))	22,167
2	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	17,658
1	myasthenia gravis[Title/Abstract]	18,082

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 25.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp myasthenia/	2298
2	myasthen*".ab,kf,ti.	24250

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	myasthenia gravis/	24415
4	1 or 3	26168
5	2 or 4	30619
6	pyridostigmine	7175
7	"pyridostigm*".ab,kf,ti.	3248
8	mestinon.ab,kf,ti.	107
9	7 or 8	3323
10	6 or 9	8199
11	5 and 10	4897
12	(trial or study or systematic or "meta-analysis" or metaanalysis).ab,kf,ti.	14755967
13	11 and 12	1161
14	limit 11 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	258
15	limit 11 to (meta analysis or "systematic review")	72
16	13 or 14 or 15	1304
17	limit 16 to ((english or polish) and yr="2021 -Current" and (article or article in press))	363

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 25.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(myasthenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1090
#2	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	365
#3	#1 OR #2	1101
#4	(Pyridostigmine OR Mestinon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	350
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	365
#6	#4 OR #5	686
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Mar	100