



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mykofenolan mofetylu
we wskazanii
innym niż określone w ChPL: miastenia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.5.2024

Data ukończenia: 21 lutego 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., 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), 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Wykaz wybranych skrótów

ABN	Association of British Neurologists
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
DiM	Diagnostyka i monitorowanie
AZA	azatiopryna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT/TK	tomografia komputerowa - (ang. <i>computed tomography</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>)
IS	Leki immunosupresyjne
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
GKS	glikokortykosteroidy
MG	Miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MMF	Mykofenolan mofetylu
MPA	Kwas mykofenolowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLA	placebo
RTX	rytuksymab
SH	Leki steroidowe w wysokiej dawce
SL	Leki steroidowe w niskiej dawce
TAC	takrolimus
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
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
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.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii	12
4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
8. Wskazanie dowodów naukowych	19
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
8.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej	19
8.2.1. Analiza skuteczności klinicznej	19
8.2.2. Analiza skuteczności praktycznej	22
8.2.3. Analiza bezpieczeństwa	25
8.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	27
8.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej	28
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	29
9.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	29
9.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	41
10. Kluczowe informacje i wnioski	42
11. Źródła	45
12. Załączniki	46
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	46
Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA	47
Załącznik 3. Lista badań wykluczonych na podstawie pełnego tekstu wraz z powodem wykluczenia	47
Załącznik 4. Tabele uzupełniające do rozdziału 9	49
Załącznik 5. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy	50

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

26.01.2024

PLR2.4506.2.2043.3.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- mykofenolan mofetylu

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: miastenia

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) – do zadań Rady Przejrzystości należy wydawanie opinii w zakresie, o którym mowa w art. 40 przesłanki decyzji o objęciu refundacją leku niezbędnego dla ratowania życia i zdrowia w sytuacji szczególnej.

- 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

Oceniana technologia medyczna:

- mykofenolan mofetylu w miastenii

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy¹, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Substancja czynna: Acidum mycophenolicum			
Marelim, tabl. dojel., 180 mg	120 szt.	05909991227272	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Marelim, tabl. dojel., 360 mg	120 szt.	05909991227319	
Substancja czynna: Mycophenolas mofetil			
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	Roche Registration GmbH
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990750993	
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	Sandoz GmbH
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	

¹ Poza mykofenolanem mofetylu (MMF) ocenie poddano również inną substancję, tj. kwas mykofenolowy, który jest czynnym metabolitem MMF. Ponadto obie substancje wchodzi w skład tej samej grupy limitowej: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne. Obie substancje mają ten sam zakres wskazań objętych refundacją („Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”), różnią się natomiast zakresem wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją (choć mają tę to samo jedno wskazanie „stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”). Również w literaturze medycznej obie substancje wymienia się obok siebie, ponieważ mykofenolan mofetylu jest prekursorem kwasu mykofenolowego. Obie substancje należą również do tej samej grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, z identycznym kodem ATC - L04AA06.

Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	Teva B.V.
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990638208	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- miastenia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.), pismem znak PLR2.4506.2.2043.3.JW (data wpływu do AOTMiT 26.01.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania **mykofenolanu mofetylu** we wskazaniu pozarejestryjnym - **miastenia**.

Poza mykofenolanem mofetylu (MMF) ocenie poddano również inną substancję, tj. kwas mykofenolowy, który jest czynnym metabolitem MMF. Obie substancje wchodzi w skład tej samej grupy limitowej: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne. Obie substancje mają ten sam zakres wskazań objętych refundacją („Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”), różnią się natomiast zakresem wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją (choć mają tę to samo jedno wskazanie „stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”). Również w literaturze medycznej obie substancje wymienia się obok siebie, ponieważ mykofenolan mofetylu jest prekursorem kwasu mykofenolowego. Obie substancje należą również do tej samej grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, z identycznym kodem ATC - L04AA06.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), ICD-10: G70.0, 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. 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 żuchwy. 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 samodzielnymi 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 niezadowalającą odpowiedzią na leki;
- IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowalającą 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 anty-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 anty-MusK w surowicy – wykrywa się je u ~50% chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał anty-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 krótkotrwale 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 1. 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	niewielkie 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	zgiębnik żołądkowy = 6
połykanie^	prawidłowe = 0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem = 2	częste trudności z połykaniem wymagające, np. zmiany diety = 5	zgiębnik 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 – sukcyńlocholinę;
 - 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 acetylocholinę, 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 miastonii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ~15%.

Rokowanie

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastonii 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 miastonii 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 miastonii 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 miastonii – 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&Ing=PL [dostęp: 31.01.2024 r.]; Szczeklik 2021

3.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem analitycy Agencji wykorzystali dane z baz NFZ za lata 2014-2022 oraz I połowę 2023 r. dotyczące liczby pacjentów zdiagnozowanych z rozpoznaniem ICD-10: G70 oraz dane rozliczeniowe dotyczące programu lekowego B.67 - LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHORÓB

NEUROLOGICZNYCH (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, **G70**, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) w zakresie pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70. Szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 9 niniejszego raportu.

W opinii ankietowanego przez Agencję eksperta - prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk – w miasteni rzekomoporaźnej ok. 9 000 chorych wymaga leczenia farmakologicznego, z czego 10-12% to odsetek osób, u których MMF byłby stosowany po objęciu go refundacją. Jednocześnie obecna liczba chorych na miastenię, u których stwierdzono niepowodzenie terapii z zastosowaniem blokerów cholinoesterazy to wg eksperta 2 700 – 3 000, z czego ok. 30-40% to odsetek osób, u których MMF byłby stosowany po objęciu go refundacją.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są cztery leki zawierających mykofenolan mofetylu (w postaci tabletek, kapsułek lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) oraz jeden lek zawierający kwas mykofenolowy (w postaci tabletek dojelitowych).

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu na przykładzie produktu leczniczego Mycofit

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	LO4AA06; leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Mykofenolan mofetylu
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<p><u>Stosowanie po przeszczepieniu nerki:</u></p> <p><i>Dorośli:</i> doustne podawanie mykofenolanu mofetylu powinno być rozpoczęte w ciągu 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g).</p> <p>Tabletki mykofenolan mofetylu 500 mg w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) mogą być przepisane tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,5 m². Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością, konieczne może się okazać czasowe zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.</p> <p><i>Dzieci (< 2 lat):</i> dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.</p> <p><u>Stosowanie po przeszczepieniu serca:</u></p> <p><i>Dorośli:</i> doustne podawanie mykofenolanu mofetylu powinno być rozpoczęte w ciągu 5 dni po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu serca.</p> <p><u>Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:</u></p> <p><i>Dorośli:</i> mykofenolan mofetylu należy podawać dożylnie w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, natomiast doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu wątroby.</p> <p><u>Stosowanie w szczególnych populacjach</u></p> <p><i>Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat):</i> zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.</p> <p><i>Niewydolność nerek:</i> u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g stosowanej dwa razy na dobę. Pacjentów tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których występuje opóźnienie w podjęciu czynności przez przeszczepiony narząd, nie jest wymagana zmiana dawkowania. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p><i>Ciężka niewydolność wątroby:</i> nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których występuje ciężkie uszkodzenie mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.</p>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Lek Mycofit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku</p> <p>Wskazania pozarejestryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • miastenia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy <i>de novo</i> puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.</p> <p>Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.</p>
Dopuszczenie do obrotu	data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 08.12.2009 / data przedłużenia pozwolenia – 20.04.2018

Źródło: ChPL Mycofit

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną kwas mykofenolowy na przykładzie produktu leczniczego Myfortic

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	LO4AA06; leki immunosupresyjne
Substancja czynna	kwas mykofenolowy
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu sodu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanemu dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego (MPA).</p> <p>U pacjentów po przeszczepieniu <i>de novo</i>, podawanie produktu leczniczego Myfortic należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Myfortic u dzieci i młodzieży. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu nerek.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka produktu leczniczego Myfortic to 720 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Brak konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki po operacji.</p> <p>Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego GFR < 25 ml x min⁻¹ x 1,73 m⁻²) powinni być starannie monitorowani, a dawka dobową produktu leczniczego Myfortic nie powinna być większa niż 1 440 mg.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przeszczepem nerki i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Myfortic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku</p> <p>Wskazania pozarejestrycyjne: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p>
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • miastenia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn <i>de novo</i>, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.</p>
Dopuszczenie do obrotu	data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 20.04.2005 / data przedłużenia pozwolenia – 18.01.2010

Źródło: ChPL Myfortic

4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść	Komentarz
Opinia Rady nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne. <u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych.	Zarówno do analizy skuteczności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby wydania opinii w 2013 r. jak i do niniejszej analizy włączono te same badania. Natomiast w ramach niniejszej oceny skuteczności praktycznej uwzględniono nowe badanie Zheng 2020.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Obecnie we wskazaniu miastenia zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 112), finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:
 - prednizon,
 - bromek pirydostygminy,
 - takrolimus;
- w ramach katalogu B „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”:
 - immunoglobulina ludzka – w ramach programu lekowego: B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, **G70**, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Szczegółowe informacje dotyczące leków refundowanych znajdują się w aktualnym obwieszczeniu MZ.

Na podstawie wytycznych klinicznych (szczegóły rozdz. 6. niniejszego opracowania) za alternatywne technologie medyczne można uznać: pirydostygminę, kortykosteroidy, inne leki immunosupersyjne (azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat i takrolimus), rytuksymab, tymektomię.

Według ankietowanego przez Agencję eksperta, technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez ocenianą technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w miastenii to: „częściowo redukcja dawki GKS, częściowo zastąpienie azatiopryny”.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 2 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac otrzymano opinię od jednego eksperta. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego nt. wnioskowanej technologii medycznej.

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk - Kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Pierwszą linią przewlekłego leczenia immunosupresyjnego są obecnie leki z grupy glikokortykosteroidów, skuteczne, jednak obarczone licznymi groźnymi działaniami niepożądanymi. Lek drugiej linii – azathiopryna, stosowana z reguły w politerapii z GKS ma bardzo długi czas do osiągnięcia działania, nawet do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Szczególnym wyzwaniem jest leczenie pacjentów „sterydozależnych”, u których wprowadzie terapia GKS prowadzi do znacznej poprawy lub ustąpienia objawów (na lekach), jednak próba redukcji dawki GKS wiąże się każdorazowo z zaostrzeniem objawów. W moim własnym doświadczeniu mykofenolan mofetylu jest co najmniej równie skuteczny jak GKS także u pacjentów z uporczywym dwojeniem, niezwykle trudnym w leczeniu, a upośledzającym znacząco codzienne funkcjonowanie. Jest to lek dobrze tolerowany, pozwala nie tylko uzyskać dobrą kontrolę objawów miastenii, ale także zazwyczaj znacząco równolegle obniżyć dawkę przewlekłe stosowanych GKS.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Obecnie czynnikiem ograniczającym możliwość leczenia chorych na miastenię mykofenolanem mofetylu jest brak refundacji leku i związany z tym istotny koszt terapii przewlekłej. Refundacja leku pozwoliłaby ten problem rozwiązać.”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Jw. (pkt 5.) – ograniczony z powodów ekonomicznych dostęp pacjentów.”
Dawkowanie (zalecane i maksymalne) leków zawierających mykofenolan mofetylu i kwas mykofenolowy w analizowanej populacji, a także ilość stosowanych równolegle glikokortykoidów.	„Dawkowanie mykofenolanu mofetylu w miastenii jest zgodne z ChPL leku, zwykle u dorosłych wynosi 2x 1,0g. Dawka stosowanych równolegle glikokortykoidów jest zróżnicowana, w moim doświadczeniu przewlekłe rzadko przekracza 10-20 mg/dz, w porównaniu do 20-30 mg lub w pojedynczych przypadkach więcej, u pacjentów z nasilonymi objawami miastenii i sterydozależnymi.”
Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie widzę takiego ryzyka. Decyzja o stosowaniu immunosupresji w leczeniu miastenii jest zawsze decyzją poważną, powinna być poprzedzona wyczerpującą informacją przekazaną pacjentowi nt. możliwych działań niepożądanych, ryzyka związanego z wyborem określonego leku oraz ryzyka ew. zaniechania terapii. Leczenie jest prowadzone pod kontrolą lekarza.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania analizowanych technologii	„Wszyscy mający wskazania do takiego leczenia mogą z niego skorzystać. Nie ma obecnie markera biologicznego ani możliwych do identyfikacji klinicznych czynników „dobrej odpowiedzi”, leczenie prowadzone jest empirycznie.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania analizowanych technologii	„Jw.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez ocenianą technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	„Częściowo redukcja dawki GKS, częściowo zastąpienie azatiopryny”
Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia	powinna być finansowana ze środków publicznych: <ul style="list-style-type: none"> • „Skuteczność – wysokie pozycjonowanie w terapii miastenii (druga linia) – np. zalecenia Gilhus i wsp, consensus niemiecki • Potencjał zmniejszenia dawki przewlekłe stosowanych glikokortykoidów • Łącznie – zdecydowana przewaga potencjalnej korzyści zdrowotnej w porównaniu do ryzyka” nie powinna być finansowana ze środków publicznych: „Nie dotyczy”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 01.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, w celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. Leczenia pacjentów chorych na miastenię przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- ogólnoeuropejskie: European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- inne: National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>), National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au>), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>), American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>), American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>), Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>), Pubmed (www.pubmed.gov), Google (www.google.pl).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
MGFA 2020 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miasteni</p> <p>W wytycznych nie sformułowano nowych rekomendacji dot. mykofenolanu mofetylu w analizowanym wskazaniu, jednakże podtrzymano aktualność wcześniejszych rekomendacji dotyczących tej substancji.</p> <p>Celem wytycznych była aktualizacja wytycznych opartych na konsensusie z 2016 r. dotyczących postępowania w leczeniu miasteni MG (ang. myasthenia gravis) na podstawie najnowszych dowodów w literaturze.</p> <p>W wytycznych zaktualizowano dotychczasowe zalecenia dotyczące tymektomii. Nowe rekomendacje dotyczyły stosowania rytuksymabu, ekulizumabu i metotreksatu, a także odnosiły się do wczesnej immunosupresji w miasteni i ocznej miasteni przy zastosowaniu inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors).</p> <p><i>Informacja o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych – nie dotyczy</i></p>
MGFA 2016 (międzynarodowe)	<p>Miastenia</p> <p>Leczenie objawowe i leczenie immunosupresyjne (IS):</p> <p>Niesteroidowe immunosupresanty, które można zastosować to: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus.</p> <p>W praktyce istnieje duże zróżnicowanie w zakresie wyboru leku IS, ponieważ istnieje niewiele literatury porównującej je. Konsensus ekspertów i niektóre dowody z RCT potwierdzają stosowanie azatiopryny jako leku IS pierwszego rzutu w MG.</p> <p>Pomimo brak badań RCT wspierających zastosowanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w miasteni, oba te leki są szeroko stosowane i są rekomendowane w kilku wytycznych klinicznych (opublikowanych przed 2016 r. – przyp. analit.).</p> <p>Miastenia w czasie ciąży: Aktualne dowody wskazują, że mykofenolan mofetylu i metotreksat zwiększają <u>ryzyko działania teratogennego</u> i są <u>przeciwskazane</u> w czasie ciąży. Prednizon jest lekiem IS z wyboru.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>
ABN 2015 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miasteni:</p> <p><u>Leczenie miasteni ocznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Należy rozpocząć podawanie pirydstygminy zgodnie z protokołem; – Jeśli występują przeciwciała przeciwko ACh-R w surowicy, a pacjent ma mniej niż 45 lat: należy rozważyć wykonanie tymektomii; – Jeśli objawy występują pomimo stosowania pirydstygminy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem (lek zwykle podawany co drugi dzień); – 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><u>Leczenie miasteni uogólnionej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Należy rozpocząć podawanie pirydstygminy zgodnie z protokołem; – Jeśli występują przeciwciała przeciwko ACh-R w surowicy, a pacjent ma mniej niż 45 lat: należy rozważyć wykonanie tymektomii; – Jeśli objawy występują pomimo stosowania pirydstygminy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem (lek zwykle podawany co drugi dzień); – Jeśli wystąpi nawrót po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5–10 mg/dobę (lub 15–20 mg co drugi dzień) lub większej, należy wprowadzić <u>immunosupresję</u>. Immunosupresję można również zastosować u pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z kortykosteroidami podczas stosowania małych dawek prednizolonu. <p><u>Terapia immunosupresyjna:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> - Zalecamy włączenie leku immunosupresyjnego tylko wtedy, gdy pacjent nie uzyskuje remisji po monoterapii kortykosteroidami. Nietolerowane działania niepożądane kortykosteroidów są wskazaniem do wprowadzenia immunosupresji w celu zmniejszenia dawki podtrzymującej kortykosteroidów. - Należy wcześniej rozważyć immunosupresję u pacjentów z cukrzycą, osteoporozą, chorobą niedokrwienną serca lub znacznym osłabieniem opuszczowym lub oddechowym, które nie reaguje szybko na kortykosteroidy. - Immunosupresja i szczepienia: Szczepionki są mniej skuteczne u pacjentów z obniżoną odpornością. - Azatiopryna jest lekiem pierwszego rzutu. - Inne leki immunosupresyjne – mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, rytuksymab – Leki te odgrywają rolę w leczeniu miastonii słabo reagującej na leczenie, gdy azatiopryna jest nieskuteczna lub pacjent jej nie toleruje. Mykofenolan mofetylu może powodować wady wrodzone, dlatego kobiety powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie jego stosowania i przez co najmniej 6 tygodni po jego zakończeniu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>

W odnalezionym konsensusie MGFA z 2016 roku wskazano, że pomimo braku badań RCT wspierających zastosowanie mykofenolanu mofetylu w miastonii, lek ten jest szeroko stosowany i jest rekomendowany w kilku wytycznych klinicznych (opublikowanych przed 2016 r). W aktualizacji tego dokumentu z 2020 roku (MGFA 2021) nie sformułowano nowych rekomendacji dot. mykofenolanu mofetylu w analizowanym wskazaniu, jednakże podtrzymano aktualność wcześniejszych rekomendacji dotyczących tej substancji. Wytyczne brytyjskie ABN 2015 wskazują że terapia immunosupresyjna (IS), w tym m. in. mykofenolanem mofetylu, zalecana jest tylko wtedy, gdy nie uzyskano remisji po monoterapii kortykosteroidami. Lekiem IS pierwszego wyboru wskazanym zarówno w MGFA 2016/2020 oraz ABN 2015 jest azatiopryna.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy w leczeniu miastenii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *mycophenolate* i *mycophenolic*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 12.02.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego w miastenii.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego w miastenii, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 30.01.2024 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICOS przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 7. Schemat PICOS

Domena	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z miastenią	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	Mykofenolan mofetylu / kwas mykofenolowy	Inne niż określone w kryterium włączenia
Komparatory	Dowolny	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena w skali QMG* (ang. Quantative Myasthenia Gravis) – skala ilościowej oceny miastenii Ocena w skali MG-ADL# (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) – skala oceny codziennych czynności w miastenii Odpowiedź na leczenie Ocena jakości życia Ocena bezpieczeństwa 	Farmakokinetyka, farmakodynamika
Typ badań	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> Badania RCT Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> Badania obserwacyjne z grupą kontrolną 	Badania bez grupy kontrolnej. Opisy przypadków i serie przypadków
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim Publikacje pełnotekstowe (abstrakty włączane wyłącznie w sytuacji, kiedy zawierają dodatkowe wyniki w stosunku do publikacji pełnotekstowej)	Publikacje opublikowane w innych językach niż polski i lub angielski. Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru

*Skala QMG – punktacja od 0 do 39. Wyższy wynik oznacza pogorszenie. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference – MCID): w przypadku postaci łagodnej do umiarkowanej (bazowe QMG ≤16 pkt.) – 2 pkt., w przypadku postaci ostrej (bazowe QMG >16 pkt.) – 3 pkt.
#Skala MG-ADL – punktacja od 0 do 24. Wyższy wynik oznacza pogorszenie. MCID – 2 pkt.
Źródło: <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals> [dostęp: 07.02.2024]

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono w Rozdziale 13. niniejszego opracowania.

8.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono nw. badania:

- 3 badania RCT: Muscle Study Group 2008 (MSG 2008), Sanders 2008 i Meriggioli 2003;
- 1 badanie retrospektywne Zhang 2020.

8.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań RCT.

Tabela 8. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
MSG 2008 <u>Źródło finansowania:</u> FDA, F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche), Aspreva Pharmaceuticals,	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane wieloośrodkowe (13) podwójnie zaślepiene kontrolowane placebo równoległe hipoteza: brak informacji okres obserwacji: 12 tyg. <u>Interwencje:</u>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Miastenia rzekomoporażna uogólniona, seropozytywna, łagodna do umiarkowanej Nieleczeni wcześniej lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem kortykosteroidów MMF, n=41 PLA, n=39	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana w skali QMG od początku badania do 12 tyg. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku w teście MMT od początku badania do 12 tyg., Zmiana w skali MG-ADL od początku badania do 12 tyg.,

<p>General Clinical Research Center (GCRC), National Center for Research Resources, NIH.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MMF 2,5 g/dz. + prednizon 20 mg/dz. • placebo + prednizon 20 mg/dz. <p>Osoby, które ukończyły badanie, mogły przyjmować MMF w ramach otwartej próby przez dodatkowe 24 tygodnie, podczas gdy dawka prednizonu została zmniejszona do minimalnie skutecznej dawki</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości FVC od początku badania do 12 tyg., • Ocena jakości życia w kwestionariuszu SF-36v2 <i>Physical and Mental Component Summary</i> od początku badania do 12 tyg., <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niepowodzenie leczenia od początku badania do 12 tyg • Ogólna ocena odpowiedzi od początku badania do 12 tyg • Zmiana poziomu przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (AChRab) od początku badania do 12 tyg. • bezpieczeństwo
<p>Sanders 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche Ltd./Inc./AG jako część Aspreva Pharmaceuticals Corp. Rare Disease Program.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane • wieloośrodkowe (43) • podwójnie zaślepienie • kontrolowane placebo • równoległe • hipoteza: brak informacji • okres obserwacji: 36 tyg. <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF 2 g/dz + prednizon* ≥ 20 mg/dz. • Placebo + prednizon* ≥ 20 mg/dz. <p>*w razie niedostępności prednizonu. Dawki obniżano docelowo do 7,5 mg/dz. w przypadku osiągnięcia MM (nieznaczne nasilenie objawów klinicznych choroby, ang. minimal manifestation) lub PR (remisja farmakologiczna, ang. pharmacologic remission).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Miastenia rzekomoporażna uogólniona (klasa II, III lub IVa wg MGFA), podwyższony poziom przeciwciał przeciw AChR; • Pacjenci leczeni ≥ 20 mg/dz. doustnego prednizonu przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją, bez innej terapii immunosupresyjnej. <p>MMF, n=88 PLA, n=88</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Złożony punkt końcowy: odpowiedź na leczenie – spełnienie trzech kryteriów skuteczności: <ol style="list-style-type: none"> 1) Stan pointerwencyjny MGFA obejmujący minimalne objawy (MM) lub remisję farmakologiczną (PR) w tygodniach 32–36; 2) 7,5 mg/dzień (lub odpowiednik co drugi dzień) prednizonu przez 32.–36. tydzień; i 3) ≤ 120 mg/dzień pirydostrygminy przez tygodnie 33–36. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie – tydzień pierwszej wizyty, w którym pacjent spełnił kryteria skuteczności i utrzymał ten stan na kolejnej wizycie; • czas do uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie – tydzień pierwszej wizyty, podczas którego pacjent spełnił wszystkie kryteria skuteczności i utrzymał ten stan do 36. tygodnia; • pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia prednizonu (AUC); • dawka prednizonu na koniec badania • dawka inhibitora cholinesterazy na koniec badania • liczba dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg) oraz zabiegów plazmaferezy w czasie trwania badania • zmiana w skali QMGS od początku badania • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 i skali MG-ADL • Ocena ogólna nasilenia choroby przez badacza i pacjenta • Poziom przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino • Zużycie zasobów
<p>Meriglioli 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche Pharmaceuticals (Grant No. CEL 132) i grant Myasthenia Gravis Foundation of Illinois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane • jednoośrodkowe • podwójnie zaślepienie • kontrolowane placebo • hipoteza: brak informacji • okres obserwacji: 4 tyg. <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF 1 g 2xdz • Placebo. <p>+ prednizon w obu grupach u 5 pacjentów + cyklosporyna w obu grupach u 1 pacjenta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18 – 80 lat • miastenia rzekomoporażna • +/- tymektomia • dopuszczalna jednoczesna immunoterapia prednizonem (stabilna dawka przez 4 tyg.) lub cyklosporyną (stabilna dawka przez 3 mies. przed włączeniem do badania); • wykluczano pacjentów leczonych azatiopryną; • niedopuszczalne stosowanie IVIG i plazmaferezy w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w skali QMG od początku badania do 4 tyg. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w teście MMT (test oceny siły mięśniowej, ang. manual Muscle test) od początku badania do 4 tyg. • Zmiana poziomu przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (AChRab) od początku badania do 4 tyg. • Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG, ang. Single-fiber electromyography) od początku badania do 4 tyg.

Po 2 pacjentów w obu grupach monoterapia MMF.	MMF, n=7 PLA, n=7
---	----------------------

Wyniki

Ze względu na heterogeniczność badań (m. in. różny czas obserwacji, różne dawki MMF, różnice w czasie trwania choroby czy stopniu zaawansowania) nie zdecydowano się na ich syntezę ilościową. Charakterystyki populacji pacjentów badanych w poszczególnych badaniach zaprezentowano w Załączniku 5. Wyniki zaprezentowano poniżej, odrębnie dla każdego z badań.

Badanie Meriggioli 2003

Tabela 9. Wyniki badania Meriggioli 2003 – punkt I-rzędowy

Punkt końcowy	MMF (n=7)			PLA (n=7)			p-value
	Baseline	Po 4 tyg.	Zmiana	Baseline	Po 4 tyg.	Zmiana	
ΔQMG, średnia (p.k. I-rzędowy)	15,86	13,00	-2,86	16,71	16,43	-0,29	0,30

W grupie przyjmującej MMF zmiana w skali QMG po 4 tyg. wyniosła -2,86 pkt, natomiast w grupie placebo -0,29 pkt. Minimalna klinicznie istotna różnica dla tej skali wynosi 2 pkt, stąd spadek o 2,86 pkt w grupie MMF można uznać za istotny klinicznie, jednak trzeba mieć na uwadze niewielką liczebność grupy wynoszącą 7 pacjentów. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (p=0,30).

Badanie Sanders 2008

Tabela 10. Wyniki badania Sanders 2008 – I-rzędowy punkt końcowy

Punkt końcowy	MMF (n=88)	PLA (n=88)	p-value
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, % [n]	44,3 [39]	38,6 [34]	0,541

Tabela 11. Wyniki badania Sanders 2008 – wybrane II-rzędowe punkty końcowe

Punkt końcowy	MMF (n=88)			PLA (n=88)			p-value
	Baseline	Po 36 tyg.	Zmiana	Baseline	Po 36 tyg.	Zmiana	
Δ QMG, średnia [95%CI]	11,3 [10,1 – 12,5]	7,3 [6,3 – 8,4]	-4,00*	11,2 [9,9 – 12,6]	7,9 [6,5 – 9,4]	-3,30*	bd
Δ MG-ADL, średnia [95%CI]	5,14 [4,37 – 5,91]	2,71 [1,9 – 3,5]	-2,43*	4,55 [3,76 – 5,33]	2,74 [2,0 – 3,5]	-1,81*	bd

*wartość obliczona przez analityka Agencji. W publikacji nie podano wartości przedziałów ufności.

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 44,3% pacjentów w grupie MMF oraz u 38,6% pacjentów w grupie placebo, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,541).

Zmiana w skali QMG wyniosła w grupie MMF -4,00 pkt, natomiast w grupie placebo -3,30 pkt. Obydwie wartości są co prawda większe niż 2 pkt., czyli MCID dla tego punktu końcowego, jednak ze względu na brak wartości przedziałów ufności (i/lub p-value) nie jest możliwa ocena istotności statystycznej tej zmiany.

Zmiana w skali MG-ADL wyniosła w grupie MMF -2,43 pkt, natomiast w grupie placebo -1,81 pkt. Wartość w grupie MMF jest co prawda większa niż 2 pkt., czyli MCID dla tego punktu końcowego, jednak ze względu na brak wartości przedziałów ufności (i/lub p-value) nie jest możliwa ocena istotności statystycznej tej zmiany.

W publikacji nie podano także wartości p-value dla różnicy pomiędzy grupami, stąd niemożliwe jest określenie jej istotności statystycznej.

Średnia dawka prednizonu w grupie MMF spadła z 30,7 ± 12,6 mg/dz w tygodniach 0–2. do 10,1 ± 6,2 mg/dz w tygodniach 32.–36., a w grupie placebo z 34,1 ± 15,0 mg/dz w tygodniach 0–2. do 11,6 ± 9,5 mg/dz w tygodniach 32.–36, jednak nie osiągnęła zakładanej docelowej dawki 7,5 mg/dz.

Badanie MSG 2008

Tabela 12. Wyniki badania MSG 2008 – I-rzędowy punkt końcowy oraz wybrane punkty II-rzędowe.

Punkt końcowy	MMF (n=41)			PLA (n=39)			Różnica średnich pomiędzy grupami [95%CI]	p-value	
	Baseline	Po 12 tyg.	Zmiana	Baseline	Po 12 tyg.	Zmiana			
Δ QMG, średnia (SD) (I-rz. p.k.)	13,3 (5,6)	bd	-4,4 (5,1)	12,5 (4,5)	bd	-3,6 (5,0)	-0,37 [-2,36; 1,61]	0,71	
Δ MG-ADL, średnia (SD) (II-rz. p.k.)	6,9 (3,1)	bd	-3,6 (3,3)	7,2 (3,4)	bd	-2,8 (3,7)	-0,97 [-2,43; 0,48]	0,19	
Δ SF-36v2*, średnia (SD) (II-rz. p.k.)	Komponent fizyczny	38,3 (10,2)	bd	4,1 (10,1)	40,1 (8,6)	bd	2,3 (7,2)	0,95 [-2,94; 4,84]	0,63
	Komponent psychiczny	45,3 (8,4)	bd	4,6 (8,7)	43,3 (11,2)	bd	5,0 (9,4)	0,82 [-2,59; 4,22]	0,63

* kwestionariusz ogólny służący do oceny jakości życia osób powyżej 18 r.ż. Wyniki można przedstawić w skali 0 do 100, gdzie 0 to najniższy możliwy wynik w danej kategorii, 100 – to wynik maksymalny dla tej kategorii. Im wyższy wynik uzyskany z poszczególnych kategorii i skal, tym lepsza ocena HRQOL przez pacjenta (Turska 2009)

Zmiana w skali QMG wyniosła w grupie MMF -4,4 pkt, natomiast w grupie placebo -3,6 pkt. Obydwe wartości są co prawda większe niż 2 pkt., czyli MCID dla tego punktu końcowego, jednak brak jest danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej tej zmiany. Różnica średnich pomiędzy grupami wyniosła -0,37 [95%CI: -2,36; 1,61] i nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,71)

Zmiana w skali MG-ADL wyniosła w grupie MMF -3,6 pkt, natomiast w grupie placebo -2,8 pkt. Obydwe wartości są co prawda większe niż 2 pkt., czyli MCID dla tego punktu końcowego, jednak brak jest danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej tej zmiany. Różnica średnich pomiędzy grupami wyniosła -0,97 [-2,43; 0,48] i nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,19).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36v (p=0,63 dla obu komponentów).

8.2.2. Analiza skuteczności praktycznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionego badania retrospektywnego.

Tabela 13. Charakterystyka badania retrospektywnego włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
Zhang 2020 <u>Źródło finansowania:</u> National Science Foundation China; Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing; National Key Research and Development Program of China	- wieloośrodkowe (7 ośrodków w Chinach) - liczba ramion: 9 - retrospektywne badanie kohortowe - okres obserwacji: dane były zbierane od 9 sierpnia 2013 r. do 30 września 2019 r. Mediana czasu obserwacji (IQR): ✓ takrolimus: 1,6 (1,2-3,4) lat ✓ azatiopryna: 2,0 (1,3-2,7) lat ✓ mykofenolan mofetylu: 2,5 (1,7-3,9) lat ✓ rytuksymab: 3,1 (2,2-3,9) lat ✓ sterydy w mniejszej dawce: 1,5 (0,5-2,7) lat ✓ sterydy w wyższych dawkach: 2,4 (1,1-3,7) lat ✓ takrolimus+sterydy w mniejszej dawce: 3,1 (2,0-4,3) lat; ✓ azatiopryna+sterydy w mniejszej dawce: 2,5 (1,1-3,9) lat; ✓ mykofenolan mofetylu +sterydy w mniejszej dawce: 2,4 (1,3-3,5) lat. - interwencje:	<u>Kryteria włączenia:</u> ▪ wiek \geq 18 lat; ▪ pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej skuteczne leczenie i osiągnęli cele leczenia; ▪ pacjenci, którzy stosowali sterydy w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym środkiem immunoterapeutycznym - schemat były utrzymywane w stałej dawce. <u>Liczba pacjentów:</u> 1064 Monoterapia: 623 (58,6%) ▪ takrolimus: 64 ▪ azatiopryna: 104 ▪ mykofenolan mofetylu : 37 ▪ rytuksymab: 49 ▪ sterydy w mniejszej dawce: 142 ▪ sterydy w wyższych dawkach: 227 Terapia skojarzona: 441 (41,4%) ▪ takrolimus+sterydy w mniejszej dawce: 110 ▪ azatiopryna+sterydy w mniejszej dawce: 268 (grupa referencyjna) ▪ mykofenolan mofetylu +sterydy w mniejszej dawce: 63	<u>Pierwszorzędowy:</u> ▪ nawrót choroby (nawrót występował, gdy w ocenie MGC [ang. MG-Composite) zidentyfikowano zmianę 3-punktową lub większą) <u>Pozostałe (wybrane):</u> ▪ przerwanie terapii z powodu nawrotów choroby, ciąży i zdarzeń niepożądanych; ▪ zdarzenia niepożądane; ▪ ocena skuteczności środków immunoterapeutycznych w monoterapii po zakończeniu leczenia bez jednoczesnego stosowania sterydów.

	<p>Schematy skojarzone zdefiniowano przez kombinację niższych dawek sterydów i środka immunosupresyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ takrolimus: 2-5 mg/dzień; ▪ azatiopryna: 2-3 mg/kg/dzień; ▪ mykofenolan mofetylu: 1-3 g/dzień. <p>Steroidy w mniejszej dawce <0,25 mg/kg na dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednizon lub ▪ prednizon/metylprednizon. <p>Steroidy w wyższych dawkach ≥0,25 mg/kg na dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednizon lub ▪ prednizon/metylprednizon. <p><u>Rytuksymab</u> był podawany w celu zmniejszenia częstości limfocytów B CD19+ do mniej niż 1% w komórkach krwi obwodowej.</p> <p>Jeśli sterydy były przeciwwskazane stosowano niesteroidowy środek immunoterapeutyczny.</p>		
* Nawrót MG zdefiniowano, gdy w badaniu MGC (ang. MG-Composite) zidentyfikowano zmianę 3-punktową lub większą			

Badanie Zhang 2020

Ponieważ sterydy w mniejszych dawkach w skojarzeniu z azatiopryną (AZA + SL) stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu i obejmują największą grupę liczbowa pacjentów w badaniu przyjęto tę grupę jako grupę odniesienia do analizy porównawczej skuteczności.

Nawrót choroby

Nawrotów choroby doświadczyło 256 (24,1%) pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z nawrotami.

Tabela 14. Nawrót choroby (badanie Zhang 2020).

Parametr	AZA +steroidy SL	MMF +steroidy SL	TAC +steroidy SL	steroidy SL	steroidy SH	AZA	MMF	TAC	RTX
n (%)	60 (22,4)	17 (27,0)	14 (12,7)	63 (44,4)	39 (17,2)	39 (37,5)	13 (35,1)	8 (12,5)	3 (6,1)
HR (95%CI)	-	1,19 (0,69-2,05)	0,45 (0,25-0,81)	2,78 (1,94-3,99)	0,85 (0,57-1,28)	2,14 (1,42-3,23)	1,75 (0,95-3,23)	0,69 (0,33-1,45)	0,27 (0,08-0,86)
wartość p	-	0,5297	0,0077	<.0001	0,4390	0,0003	0,0745	0,3265	0,0268

TAC - takrolimus; AZA - azatiopryna; MMF - mykofenolan mofetylu; RTX - rytuksymab; SL - sterydy w mniejszej dawce; SH - sterydy w wyższych dawkach.

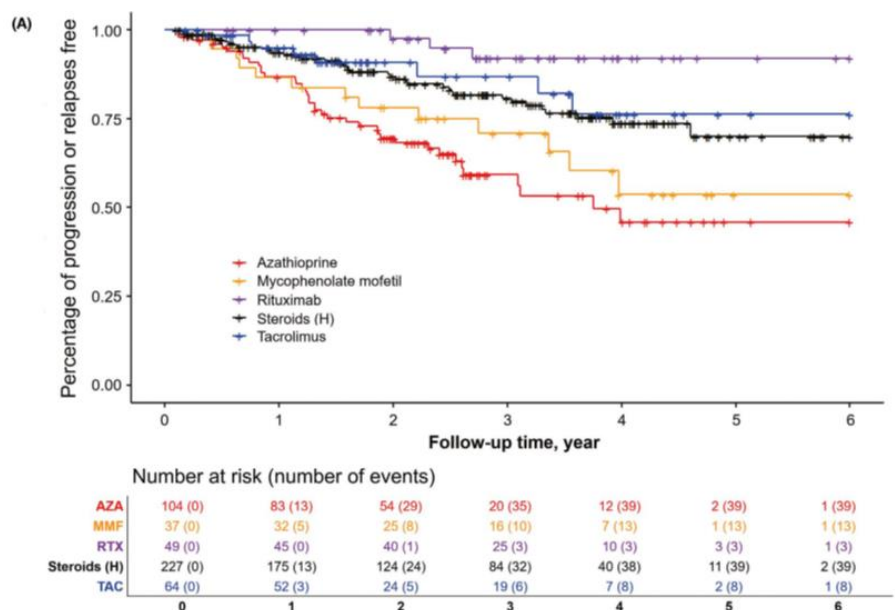
W grupie monoterapii MMF nawrót choroby wystąpił u 13 (35,1%) pacjentów, natomiast w grupie MMF+SL u 17 (27%) pacjentów.

Monoterapie

Nawrót choroby był najrzadszy w grupie monoterapii RTX i wystąpił u 3 (6,1%) pacjentów w porównaniu ze wszystkimi innymi grupami stosującymi monoterapie (HR=0,18; 95%CI: 0,06-0,56, p=0,003) natomiast najwyższe ryzyko nawrotu w porównaniu do grupy referencyjnej było w grupie niskodawkowych sterydów (HR=2,78, 95% CI 1,94 do 3,99, P <0,0001). Analiza *post hoc* wykazała, że nie było różnicy pomiędzy skutecznością azatiopryny i mykofenolanu mofetylu w monoterapiach (HR=1,32, 95% CI 0,73 do 2,40, p=0,3909).

Pomiędzy grupą takrolimusu i grupą mykofenolanu mofetylu w monoterapiach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (HR=0,45; 95%CI: 0,19-1,07, p=0,0814).

Wykres Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia w monoterapiach u pacjentów z uogólnioną miastenią zaprezentowano poniżej.

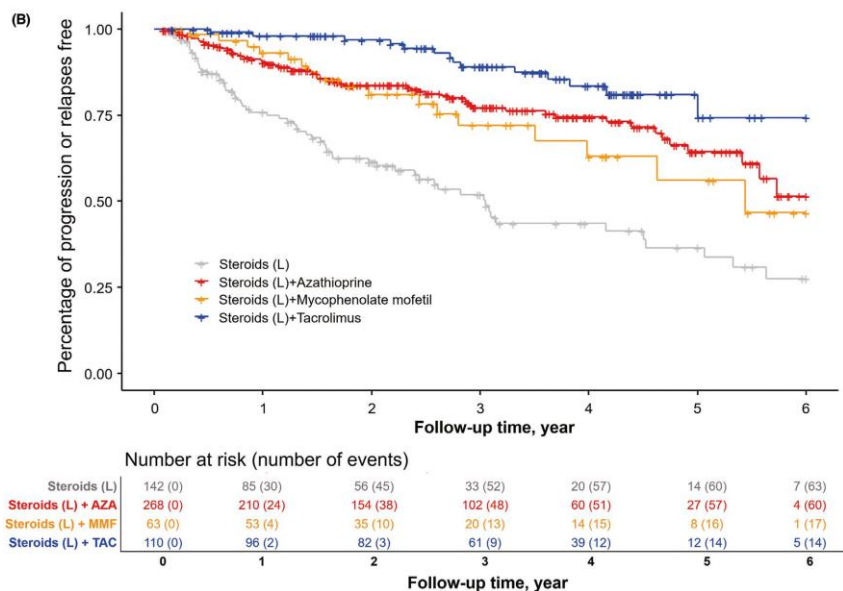


Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego w monoterapiach u pacjentów z uogólnioną miastenią (badanie Zhang 2020).

Terapie skojarzone

Wykazano istotnie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie TAC+SL w porównaniu z grupą MMF+SL (HR=0,32; 95%CI: 0,15-0,69, p=0,0020). Nie odnotowano różnic istotnie statystycznych w grupie AZA+SL w porównaniu do MMF+SL (HR = 1,19; 95%CI: 0,69-2,05, p=0,5297).

Wykres Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia skojarzonego u pacjentów z uogólnioną miastenią zaprezentowano poniżej.



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego skojarzonego z SL u pacjentów z uogólnioną miastenią (badanie Zhang 2020).

8.2.3. Analiza bezpieczeństwa

Badania RCT

Sanders 2008

U 71 pacjentów (80,7%) w grupie MMF i 74 pacjentów (84,1%) w grupie placebo wystąpiło w trakcie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach otrzymujących MMF i placebo były ból głowy (12,5% vs 6,8%), pogorszenie MG (11,4% vs 20,5%) i nudności (9,1% vs 6,8%). Liczba wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach leczenia: 3 pacjentów (3,4%) w grupie MMF (1 limfopenia; 1 biegunka, nudności i wymioty; 1 przewlekłe zapalenie oskrzeli) i 4 (4,5%) w grupie placebo (2 pogorszenie MG; 2 wzrost poziomu enzymów wątrobowych). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19 pacjentów (21,6%) w grupie MMF i 14 (15,9%) w grupie placebo. Poważne zakażenia występowały częściej w przypadku stosowania MMF (7 pacjentów [8,0%]) niż w przypadku placebo (3 pacjentów [3,4%]). Natomiast poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe zgłaszano częściej w przypadku placebo (3 pacjentów [3,4%]) niż MMF (1 pacjent [1,1%]), podobnie jak pogorszenie MG, które wystąpiło u 7 pacjentów (8,0%) w grupie placebo i u 2 pacjentów (2,3%) w grupie MMF.

Doszło do trzech zgonów: dwóch w czasie włączenia pacjentów do badania i jednego 11 dni po zakończeniu badania. Dwa zgony uznano za niezwiązane ze stosowaniem badanego leku: gorączka krwotoczna występująca po zakończeniu badania (MMF) i zatrucie alkoholem (placebo). Drugi zgon – z powodu zapalenia płuc w grupie MMF – uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem.

MSG 2008

W grupie MMF najczęściej występowały: infekcja (32%), biegunka/skurcze brzuszne (39%), bezsenność (24%), natomiast w grupie placebo: infekcja (28%) i biegunka/skurcze brzuszne (26%). Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Meriggioli 2003

Nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych zgodnych z wcześniejszymi seriami przypadków. W grupie MMF odnotowano: biegunkę (2 pacjentów), bezsenność (1 pacjent) i infekcje dróg moczowych (2 pacjentów). W grupie placebo nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta z uchyłkowatością w grupie MMF w wywiadzie rozwinęło się zapalenie uchyłków, którego nie uznano za związane z leczeniem.

Badania obserwacyjne

Zhang 2020

Przerwanie leczenia

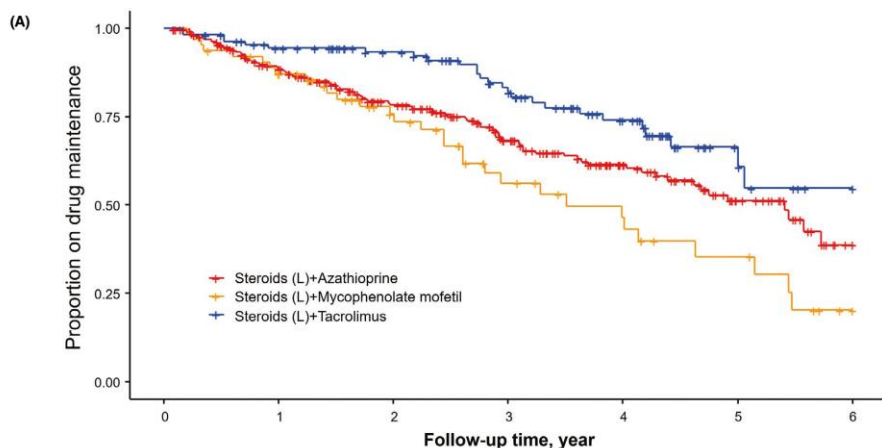
Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie był najniższy w grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w monoterapii (20,4%) i w grupie pacjentów otrzymujących TAC+SL (23,6%), a częstość przerwania leczenia skojarzonego leków immunosupresyjnych ze steroidami była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do grupy z monoterapią (HR=0,51; 95%CI: 0,36-0,71, p<0,0001). W grupie leczonej MMF w monoterapii odsetek pacjentów przerywających leczenie był najwyższy – 59,5%, a w grupie leczonej MMF+SL wyniósł 49,2% i były one istotnie niższe niż w grupie referencyjnej AZA+SL (odpowiednio HR=1,91, 95%CI" 1,19-3,08, 0,0079; HR=1,53, 95%CI: 1,01-2,31, p=0,0446).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące dyskontynuacji leczenia.

Tabela 15. Dyskontynuacja leczenia (badanie Zhang 2020).

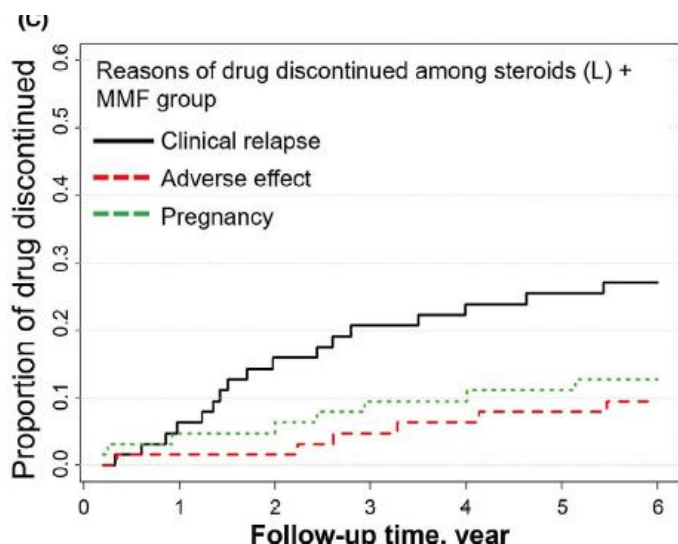
Parametr	AZA+ steroidy SL	MMF+ steroidy SL	TAC+ steroidy SL	steroidy SL	steroidy SH	AZA	MMF	TAC	RTX
n (%)	89 (33,2)	31 (49,2)	26 (23,6)	79 (55,6)	108 (47,6)	56 (54,8)	22 (59,5)	24 (37,5)	10 (20,4)
HR (95%CI)	-	1,53 (1,01- 2,31)	0,56 (0,36- 0,87)	2,27 (1,69- 3,13)	1,44 (1,08- 1,93)	2,25 (1,60- 3,14)	1,91 (1,19- 3,08)	1,48 (0,94- 2,33)	0,58 (0,30- 1,13)
wartość p	-	0,0446	0,0101	<0,0001	0,0145	<0,0001	0,0079	0,0950	0,1105

TAC - takrolimus; AZA - azatiopryna; MMF - mykofenolan mofetylu; RTX - rytuksymab; SL - steroidy w mniejszej dawce; SH - steroidy w wyższych dawkach.

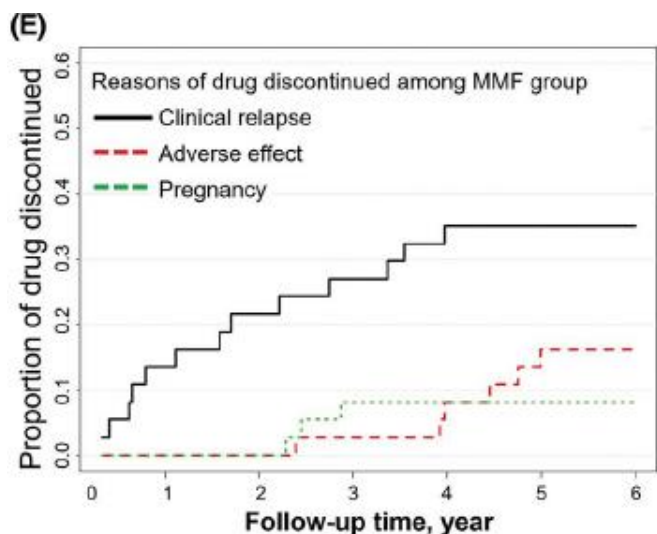


Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przyjmowania leku (ang. drug survival)

Przyczyny przerywania leczenia różniły się w zależności od grup leczonych. W przypadku pacjentów stosujących terapię skojarzoną najczęstszą przyczyną odstawienia leku były nawroty miastenii, a następnie zdarzenia niepożądane. Głównym powodem przerywania leczenia w grupie monoterapii MMF był nawrót choroby (35,1%). Przyczyny przerywania terapii w grupach MMF+SL oraz w monoterapii MMF, przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 4. Przyczyny przerywania terapii dla w grupie MMF+SL (badanie Zhang 2020).



Wykres 5. Przyczyny przerywania terapii w grupie mykofenolanu mofetylu (badanie Zhang 2020).

Zdarzenia niepożądane

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) w grupie monoterapii MMF wystąpiły u 23 (62,6%) pacjentów, a w grupie MMF+SL u 27 (42,9%) pacjentów, w tym AEs prowadzących do przerwania raportowano w 6 przypadkach w obu grupach (16,2% i 9,5% odpowiednio). AEs raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie monoterapii MMF to: limfopenia u 7 (18,9%), nieprawidłowa czynność wątroby oraz nudności i wymioty po 5 (13,5%) pacjentów, a także infekcje u 4 (10,8%) pacjentów. W grupie leczenia skojarzonego MMF+SL AEs, które wystąpiły u przynajmniej 10% pacjentów były hiperglikemia u 9 (14,3%) oraz nudności i wymioty u 7 (11,1%) pacjentów. Zdarzenia w klasyfikacji CTCAE wystąpiły: w stopniu 1. u 20 i 23 pacjentów, w stopniu 2. u 11 i 9 pacj., w stopniu 3. u 3 oraz 1 pacjenta odpowiednio w grupach MMF i MMF+SL. Nie raportowano żadnych zdarzeń stopnia 4. i 5. w grupach leczonych MMF.

Szczegółowe dane dotyczące AEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane, n (%) (badanie Zhang 2020).

Parametr	AZA+ steroidy SL	MMF+ steroidy SL	TAC+ steroidy SL	steroidy SL	steroidy SH	AZA	MMF	TAC	RTX
Jakiegokolwiek AEs	127 (47,4%)	27 (42,9%)	35 (31,8%)	41 (28,9%)	102 (44,9%)	63 (55,3%)	23 (62,6%)	19 (29,7%)	13 (26,5%)
AEs prowadzące do przerwania terapii	25 (9,3%)	6 (9,5%)	11 (10,0%)	13 (9,2%)	63 (27,8%)	12 (11,5%)	6 (16,2%)	11 (17,2%)	5 (10,2%)
AEs raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów									
Hiperglikemia	37 (13,8%)	9 (14,3%)	14 (12,7%)	27 (19,0%)	101 (44,5%)	2 (1,9%)	1 (2,7%)	5 (7,8%)	0
Nieprawidłowa czynność wątroby	41 (15,3%)	6 (9,5%)	4 (3,6%)	4 (2,8%)	7 (3,1%)	42 (40,4%)	5 (13,5%)	8 (12,5%)	1 (2,0%)
Infekcja*	29 (10,8%)	5 (8,0%)	8 (7,3%)	12 (8,5%)	16 (7,0%)	8 (7,7%)	4 (10,8%)	9 (14,1%)	3 (6,1%)
Nudności i wymioty	36 (13,4%)	7 (11,1%)	5 (4,5%)	2 (1,4%)	17 (7,5%)	13 (12,5%)	5 (13,5%)	7 (10,9%)	1 (2,0%)
Niedokrwistość	43(16,0%)	4 (6,3%)	4 (3,6%)	2 (1,4%)	3 (1,3%)	21 (20,2%)	3 (8,2%)	3 (4,7%)	2 (4,1%)
Limfopenia	25 (9,3%)	2 (3,2%)	1 (0,9%)	0	0	33 (31,7%)	7 (18,9%)	6 (9,4%)	4 (8,2%)
Zespoły grypopodobne	5 (18,7%)	5 (8,0%)	8 (7,3%)	1 (0,7%)	2 (0,9%)	10 (9,6%)	3 (8,1%)	4 (6,3%)	9 (18,4%)
Reakcja anafilaktyczna	2 (0,8%)	1 (1,6%)	2 (1,8%)	0	2 (0,9%)	2 (1,9%)	1 (2,7%)	3 (4,7%)	8 (16,3%)
Klasyfikacja CTCAE									
1	103 (38,4%)	23 (36,5%)	51 (46,4%)	24 (16,9%)	89 (39,2%)	55 (52,9%)	20 (54,1%)	17 (26,6%)	13 (26,5%)
2	46 (17,2%)	9 (14,3%)	17 (15,5%)	11 (7,7%)	34 (15,0%)	31 (29,8%)	11 (29,7%)	8 (12,5%)	6 (12,2%)
3	4 (1,5%)	1 (1,6%)	2 (1,8%)	3 (2,1%)	11 (4,8%)	8 (7,7%)	3 (8,2%)	2 (3,1%)	3 (6,1%)
4	2 (0,8%)	0	0	0	6 (2,6%)	2 (1,9%)	0	1 (1,6%)	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* Infekcja w jakakolwiek postaci, w tym zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych lub zakażenie przewodu pokarmowego; TAC - takrolimus; AZA - azatiopryna; CTCAE – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events; MMF - mykofenolan mofetylu; RTX - rytuksymab; SL - steroidy w mniejszej dawce; SH - steroidy w wyższych dawkach.

8.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

- mykofenolan mofetylu

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%),

zakażenie bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń.

Źródło: ChPL Mycofit

- kwas mykofenolowy

Do najczęstszych (częstotliwość - bardzo często tj. $\geq 1/10$) działań niepożądanych związanych z podawaniem kwasu mykofenolowego w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami podczas badań klinicznych należały: zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, leukopenia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiperurykemia, lęk, nadciśnienie, biegunka, bóle stawów,

Źródło: ChPL Mycofit

8.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprosi z ograniczeń włączonych badań – wymieniono je poniżej.

Badania RCT:

- Badanie *MSG 2008*: krótki czas obserwacji wynoszący 12 tygodni
- Badanie *Meriglioli 2003*: krótki czas obserwacji wynoszący 4 tygodnie i niewielka liczebność populacji wynosząca 14 pacjentów
- Badanie *Sanders 2008*: rygorystyczna definicja odpowiedzi na leczenie, która mogła zamaskować mniejszą choć nadal klinicznie użyteczną poprawę

Badania retrospektywne Zhang 2020:

- Mała liczebność populacji stosującej MMF, w grupie MMF było 37 pacjentów (ok. 6% wszystkich analizowanych w publikacji pacjentów leczonych monoterapiami), a w grupie MMF+SL – 63 pacjentów (ok. 12% wszystkich analizowanych w publikacji pacjentów leczonych terapiami skojarzonymi)
- Najbardziej liczną grupą była grupa azatiopryna+steroidy w mniejszej dawce (AZA+SL), w której uczestniczyło 268 spośród 441 pacjentów leczonych terapiami skojarzonymi (61%) pacjentów – w badaniu przyjęto, że jest to grupa referencyjna.
- Krótka mediana obserwacji w grupie MMF 2,5 (1,7 – 3,9) lat, a w grupie MMF+SL 2,4 (1,3 – 3,5) lat. Należy podkreślić, że miastenia jest chorobą przewlekłą, która towarzyszy choremu przez całe życie².

² Ostrowska 2016, strona: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150964,miastenia> (dostęp 21.04.2022 r.)

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

9.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na aktualny stan refundacyjny analizowanych technologii (brak refundacji w ocenianym wskazaniu) oszacowano wpływ pozytywnej decyzji o refundacji off-label na wydatki z budżetu płatnika z perspektywy NFZ. Dodatkowo, ze względu na współpłacenie pacjentów za leki (refundacja apteczna), przedstawiono oszacowania z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Założenia

- Przyjęto, że populację docelową będzie stanowić grupa chorych z miastenią, którzy równocześnie stosują glikokortykoidoterapię (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon – w przypadku ostatniego również krótkookresowo).
- Dynamikę liczby chorych rozpoczynających leczenie MMF określono na podstawie liczby i tempa zmiany liczby chorych ze wskazaniem ICD-10: G70 stosujących azatioprynę;
- Wariant minimalny i maksymalny analizy określono jako 50-200% wartości dla ww. założenia.
- W wariantcie podstawowym przyjęto że leczenie MMF skutkuje u 50% chorych zmniejszenie zapotrzebowania na glikokortykoidy o 50%, natomiast u kolejnych 20% - o 100%, po roku od rozpoczęcia stosowania MMF.
- Przeprowadzono scenariusz analizy wrażliwości, w którym powyższe założenie nie ma zastosowania [AW_A].
- W wariantcie podstawowym przyjęto założenie, że pacjenci płacą za leczenie niezależnie od wieku (średni wiek chorych z MG na podstawie danych NFZ w roku 2022 wynosił 60,33 lat (SD=21,66)).
- Przeprowadzono scenariusz analizy wrażliwości, w którym uwzględniono obecność leków na wykazie 65+, tj. zgodnie z art. 43a ust. 1. pkt 2. Ustawy o świadczeniach leki są bezpłatne dla osób uprawnionych, finansowanie pochodzi ze środków NFZ (art. 43a ust. 3 Ustawy o świadczeniach) [AW_B].
- W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane kosztowe dotyczące zużycia technologii lekowych – przyjęto założenie, że diagnostyka, monitorowanie, leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem immunosupresyjnym nie są różnicujące między technologiami dostępnymi do stosowania (potencjalnymi komparatorami) a ocenianym MMF/MPA.
- Danych kosztowych nie dyskontowano ze względu na stały przepływ pacjentów i środków w ramach procesu terapeutycznego.
- Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie analizy, tj. na lata 2024-2026, z założeniem funkcjonowania refundacji w pełnych okresach.
- Przyjęto założenie o stopniowym rozpoczynaniu terapii przez pacjentów jako 1/12 części określonej jako populacja roczna dla danego roku – w roku pierwszym, a także jako różnica między oszacowaniem w roku t_{+1} i t .
- Przyjęto, że populacja nowych chorych stosujących MMF/MPA to pacjenci aktualnie na glikokortykoterapii, tj. chorzy aktualnie są leczeni GKS, dołączenie MMF/MPA w tej populacji będzie skutkowało zmianą dawkowania GKS
- Przyjęto, że miesiąc ma 30,25 dni.
- Przyjęto średnią cenę jednostki sprawozdawczej w AOS = 1,70 (na podstawie Informatora o umowach NFZ³ z zakresu świadczeń *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna*).
- Przeprowadzono dodatkowy wariant na podstawie danych pozyskanych od eksperta – prof. Anny Kostery-Pruszczyk (wariant AW_C).

³ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp: 06.02.2024 r.], Podstawowa cena jednostki sprawozdawczej na 2024 r. prognozowana na 1,72 zł <https://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zarzadzanie/Nowe-zasady-wyliczania-ryczaltu-dla-szpitali-W-konsultacjach-uwzględniono-jedna-uwage.252727.1.html>, aczkolwiek weryfikacja danych w Informatorze wskazuje na zasadność stosowania ceny jak przyjęto w raporcie.

Stan historyczny

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe dla oszacowań dane refundacyjne pozyskane w ramach postępowania analitycznego

Tabela 17. Zestawienie danych dot. populacji chorych aktywnie leczonych na miastenię (dane NFZ)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*	Łącznie
Liczba pacjentów, n	9549	9743	10023	10015	10300	10735	9817	10435	11519	9037	39749
Dynamika r/r**	-	2,03%	2,87%	-0,08%	2,85%	4,22%	-8,55%	6,30%	10,39%	-	-
Średni wiek, lata (SD)	52,62 (23,85)	54,35 (22,46)	55,72 (21,11)	57,84 (20,65)	58,96 (21,89)	60,38 (23,22)	60,4 (20,68)	59,09 (20,85)	60,33 (21,66)	60,75 (21,37)	58,8 (21,87)
Wartość rozliczonych świadczeń (w mln zł)	22,68	26,40	25,16	27,22	30,69	34,17	30,96	36,23	55,34	32,58	321,43

* dane dla roku 2023 raportowane do końca pierwszej połowy roku (06.2023).
** dynamika dla pełnych sprawozdanych lat

Tabela 18. Zestawienie danych dla populacji G70 w PL B.67 (dane NFZ)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*	Łącznie
Liczba pacjentów, n	-	92	215	213	201	193	216	207	228	182	1008
Dynamika r/r**	-	-	133,70%	-0,93%	-5,63%	-3,98%	11,92%	-4,17%	10,14%	-	-
Średni wiek, lata (SD)	52,15 (17,41)	52,63 (17,26)	53,49 (17,99)	56,33 (17,9)	55,52 (18,52)	52,98 (19,14)	48,96 (20,83)	52,45 (21,63)	53,11 (20,06)	53,11 (19,26)	52,15 (17,41)
Wartość rozliczonych świadczeń (w mln zł)	-	2,58	6,88	7,43	7,90	8,91	10,87	10,33	13,21	8,81	76,92

* dane dla roku 2023 raportowane do końca pierwszej połowy roku (06.2023).
** dynamika dla pełnych sprawozdanych lat

W poniższej tabeli przedstawiono zrefundowane substancje u chorego ze wskazaniem G70 (ze względu, iż recepta nie zawiera informacji w związku z jakim wskazaniem została wystawiona). Stąd należy zaznaczyć, iż są to chorzy z miastenią, którzy otrzymali produkt z powodu dowolnego wskazania (aczkolwiek wysoce prawdopodobne, iż z powodu miastenii). Uwzględniono wybrane leki (np. pominięto betametazon/deksametazon).

Tabela 19. Zestawienie danych dot. refundacji aptecznej u chorych ze wskazaniem G70 (dane NFZ)

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Łącznie
Pirydostygmina											
Liczba pacjentów, n	5226	5852	6295	6665	6968	7267	7592	7586	7724	8586	15137
Dynamika r/r*		11,98%	7,57%	5,88%	4,55%	4,29%	4,47%	-0,08%	1,82%	11,16%	-
Średni wiek, lata (SD)	58,21 (17,28)	59,28 (17,17)	59,91 (16,98)	60,52 (16,95)	61,01 (16,79)	61,72 (16,71)	62,3 (16,55)	62,68 (16,48)	62,67 (16,6)	63,06 (16,58)	61,35 (16,84)
Kwota refundacji (w zł)	4,63 mln	4,83 mln	5,17 mln	5,40 mln	5,68 mln	5,85 mln	6,13 mln	6,46 mln	6,31 mln	6,90 mln	57,36 mln
Metylprednizolon											
Liczba pacjentów, n	1395	1469	1643	1642	1915	1888	1782	1654	1812	1828	7595
Dynamika r/r*		5,30%	11,84%	-0,06%	16,63%	-1,41%	-5,61%	-7,18%	9,55%	0,88%	-
Średni wiek, lata (SD)	56,18 (14,16)	57,35 (14,26)	57,95 (14,59)	58,87 (14,5)	59,7 (15,05)	60,12 (14,75)	60,86 (14,46)	60,89 (14,68)	60,95 (14,68)	60,88 (15,02)	59,57 (14,73)
Kwota refundacji (w zł)	0,06 mln	0,06 mln	0,07 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,08 mln	0,76 mln
Prednizolon											
Liczba pacjentów, n	25	36	29	30	45	51	56	78	59	69	344
Dynamika r/r*		44,00%	-19,44%	3,45%	50,00%	13,33%	9,80%	39,29%	-24,36%	16,95%	-
Średni wiek, lata (SD)	56,01 (13,72)	54,3 (15,85)	54,72 (12,64)	54,54 (14,13)	58,38 (14,12)	57,94 (17,92)	57,07 (16,6)	59,39 (16,02)	61,61 (15,1)	58,38 (16,15)	57,78 (15,69)
Kwota refundacji (w zł)	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,03 mln
Prednizon											
Liczba pacjentów, n	2010	2271	2472	2628	2680	2802	2882	2798	2874	3094	8673
Dynamika r/r*		12,99%	8,85%	6,31%	1,98%	4,55%	2,86%	-2,91%	2,72%	7,65%	-
Średni wiek, lata (SD)	56,09 (18,19)	56,86 (18,44)	57,62 (18,15)	57,45 (18,26)	57,81 (18,05)	58,44 (18,11)	59,52 (18,14)	59,83 (17,84)	59,01 (18,01)	59,37 (18,03)	58,39 (18,14)

Kwota refundacji (w zł)	0,18 mln	0,32 mln	0,40 mln	0,45 mln	0,41 mln	0,44 mln	0,47 mln	0,49 mln	0,48 mln	0,52 mln	4,15 mln
Azatiopryna											
Liczba pacjentów, n	673	740	767	858	939	1013	1104	1089	1082	1169	2764
Dynamika r/r*		9,96%	3,65%	11,86%	9,44%	7,88%	8,98%	-1,36%	-0,64%	8,04%	-
Średni wiek, lata (SD)	55,02 (16,79)	56,18 (16,71)	56,81 (16,41)	57,14 (16,24)	57,1 (16,28)	58,29 (15,93)	59,02 (15,95)	58,88 (16,04)	59,34 (15,6)	59,98 (15,27)	58,05 (16,12)
Kwota refundacji (w zł)	0,17 mln	0,19 mln	0,20 mln	0,21 mln	0,24 mln	0,27 mln	0,28 mln	0,29 mln	0,28 mln	0,31 mln	2,44 mln
Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu)											
Liczba pacjentów, n	78	82	45	56	62	73	91	92	127	145	334
Dynamika r/r*		5,13%	-45,12%	24,44%	10,71%	17,74%	24,66%	1,10%	38,04%	14,17%	-
Średni wiek, lata (SD)	49,43 (14,91)	49 (15,27)	53,16 (15,32)	54,37 (14,83)	51,85 (14,48)	51,76 (13,99)	52,93 (15,38)	56,99 (14,77)	54,02 (15,56)	55,23 (13,93)	53,29 (15,02)
Kwota refundacji (w zł)	0,36 mln	0,26 mln	0,15 mln	0,15 mln	0,13 mln	0,07 mln	0,08 mln	0,09 mln	0,11 mln	0,13 mln	1,53 mln
Metotreksat											
Liczba pacjentów, n	99	86	84	79	110	112	151	216	95	78	542
Dynamika r/r*		-13,13%	-2,33%	-5,95%	39,24%	1,82%	34,82%	43,05%	-56,02%	-17,89%	-
Średni wiek, lata (SD)	57,03 (11,63)	58,85 (11,45)	58,56 (14,6)	59,35 (15,05)	58,1 (15,45)	57,6 (12,6)	57,82 (15,54)	59,11 (14,5)	57,25 (17,13)	58,98 (14,61)	58,26 (14,49)
Kwota refundacji (w zł)	0,23 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,00 mln	0,02 mln	0,03 mln	0,04 mln	0,04 mln	0,04 mln	0,05 mln
Takrolimus											
Liczba pacjentów, n	3	5	11	16	17	18	23	22	32	40	62
Dynamika r/r*		66,67%	120,00%	45,45%	6,25%	5,88%	27,78%	-4,35%	45,45%	25,00%	-
Średni wiek, lata (SD)	41 (13,03)	44,47 (14,45)	53,36 (15,59)	56,12 (13,3)	54,37 (14,07)	56,12 (13,42)	55,17 (13,52)	54,31 (13,99)	57,57 (13,85)	56,64 (15,5)	55,4 (14,43)
Kwota refundacji (w zł)	0,02 mln	0,03 mln	0,04 mln	0,05 mln	0,05 mln	0,05 mln	0,08 mln	0,07 mln	0,09 mln	0,10 mln	0,57 mln
* dynamika dla pełnych sprawozdanych lat											

Zgodnie z wyżej przedstawionymi informacjami średni wiek chorych leczonych z powodu miastonii w latach 2020-2023 wynosił ok. 60 (SD ok. 21) lat. W tak zdefiniowanej populacji chorych nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wieku pacjentów porównując dane o zrealizowanych świadczeniach i zrealizowanych receptach, z wyłączeniem ocenianych technologii (MMF/MPA).

Zgodnie z przedstawionymi informacjami – część pacjentów z rozpoznaniem G70 miała sprawozdawaną refundację leków zawierających MMF/MPA. Fakt ten prawdopodobnie wynika z dwóch przyczyn:

- współistnienia innych chorób, w których stosuje się MMF/MPA;
- refundacja w ramach wskazania *choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności* (wskazanie off-label dla mykofenolanu mofetylu).

W przypadku wszystkich technologii stwierdzono wzrost liczby chorych oraz wielkości refundacji w analizowanym okresie dla ocenianego wskazania (z wyłączeniem ocenianych technologii, gdzie dynamika wielkości refundacji była niejednorodna). Stwierdzono również spowolnienie rozpoznawania i leczenia chorych w roku 2020, co należy powiązać z ograniczeniami wynikającymi z pandemii COVID-19⁴.

Określenie i prognoza populacji docelowej

Prognoza populacji docelowej

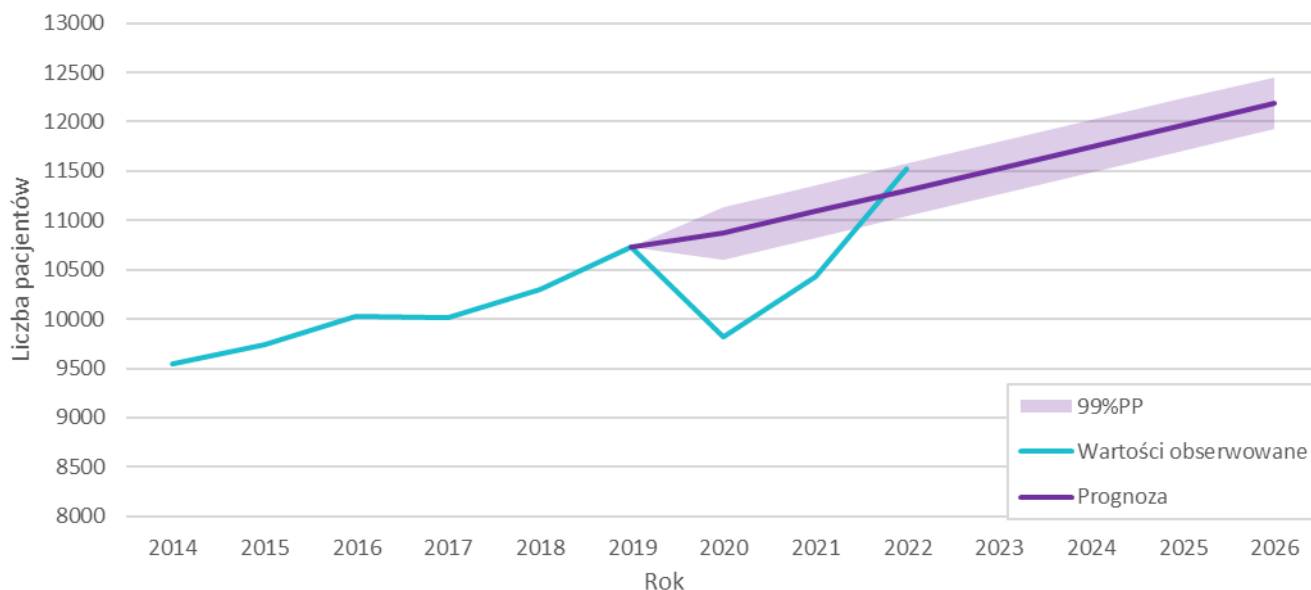
Prognozowanie populacji docelowej przeprowadzono etapowo:

- w pierwszej kolejności oszacowano liczbę aktywnie leczonych chorych z miastenią w kolejnych latach;
- następnie powyższe oszacowania skorygowano o udział chorych stosujących glikokortykoidy;
- finalnie uwzględniono dynamikę chorych rozpoczynających leczenie azatiopryną.

W celu oszacowania populacji aktywnie leczonych z MG w analizie ekstrapolowano dane historyczne z użyciem generycznych funkcji MS Excel - potrójnego wygładzenia wykładniczego (ETS, ang. *Exponential Triple Smoothing*). Jako punkt rozpoczęcia prognozy, ze względu na ograniczenia związane z COVID-19, przyjęto rok

⁴ Zakończenie fazy zagrożenia epidemicznego COVID-19 ogłoszono w maju 2023, stąd dla danych statystycznych z okresu 2020-2022 należy przyjmować założenie dot. niepewności danych (szczególnie dla roku 2020, gdy szczepionki przeciw wirusowi Sars-CoV-2 nie były [powszechnie – przyp. analityka] dostępne). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) [dostęp: 01.02.2024 r.]

2020 (korzystając z danych za lata 2014-2019). Dane estymowano do roku 2026 włącznie. Celem oceny wizualnej na wykresie przedstawiono także dostępne dane za lata 2020-2022 oraz 99-procentowy przedział prognozy.



Rysunek 1. Prognoza populacji osób z rozpoznaniem G70 i aktywnym leczeniem (opracowanie Agencji)

99%PP – 99-procentowy przedział prognozy

Zgodnie z przeprowadzonym prognozowaniem wielkość populacji chorych aktywnie leczonych utrzymuje długookresowo stały trend wzrostowy. Szacunkowy wzrost liczby chorych w latach 2024-2026 w porównaniu z rokiem 2022 wyniesie ok. 500-1000 pacjentów aktywnie leczonych.

Wśród aktywnie leczonych pacjentów z rozpoznaniem G70 następujące odsetki chorych korzystają ze sterydoterapii (średnia za lata 2014-2022 i w roku 2022):

- metyloprednizolon – 16,97%, w roku 2022 – 15,87%;
- prednizolon – 0,49%, w roku 2022 – 0,60%;
- prednizon – 26,57%, w roku 2022 – 26,86%.

Ze względu na niskie prawdopodobieństwo stosowania dwóch i więcej typów doustnych glikokortykoidów, powyższe wartości zsumowano otrzymując wartość średnią za okres równą 44,03%, a dla roku 2022 - 43,33% (założenie konserwatywne, możliwe jest krótkoterminowe stosowanie leczenia pulsami metyloprednizolonem u chorych raportowanych jako stosujący prednizon). Wartość dla roku 2022 przyjęto jako korygującą prognozę liczby chorych ze wskazaniem G70 aktywnie leczonych.

W podobny sposób oszacowano stosowanie azatiopryny, metotreksatu, takrolimusu, cyklosporyny i MMF/MPA w zdefiniowanej populacji:

- azatiopryna (AZA) – średnia 9,48%, w roku 2022 – 10,15%;
- MMF/MPA – średnia 0,83%, w roku 2022 – 1,26%.
- metotreksat (MTX) – średnia 1,10%, w roku 2022 – 0,68%;
- takrolimus (TAC) – średnia 0,20%, w roku 2022 – 0,35%;
- cyklosporyna (CYK) – średnia 0,59%, w roku 2022 – 0,66%.

W praktyce klinicznej należy spodziewać się zbliżonej penetracji rynku przez MMF i azatioprynę, równocześnie zamiana terapii, ze względu na konieczność długoterminowego stosowania leków w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego, jest wątpliwa. Dlatego w oszacowaniach uwzględniono brak przechodzenia chorych między immunosupresantami. Założenie takie ma charakter konserwatywny, przyjmując pośrednio niemożność stosowania innych IS w populacji docelowej z różnych powodów (np. działania niepożądane, przeciwwskazania). W analizie podstawowej określono nominalny wzrost liczby chorych stosujących azatioprynę na 87 osób w roku bazowym (2022/2021) z dynamiką (pomijając okres 2020-2021 ze względu na COVID-19) +8,54% r/r. Do wskazanej populacji wliczono dodatkowo chorych aktualnie stosujących MMF/MPA (celem określenia scenariusza istniejącego i inkrementu wydatków).

Oszacowanie populacji, ze względu na uprawnienia do bezpłatnych leków dla osób powyżej 65 r.ż. (art. 43a ust. 1. pkt 2. Ustawy o świadczeniach), stratyfikowano, przyjmując na podstawie przytoczonych wcześniej danych

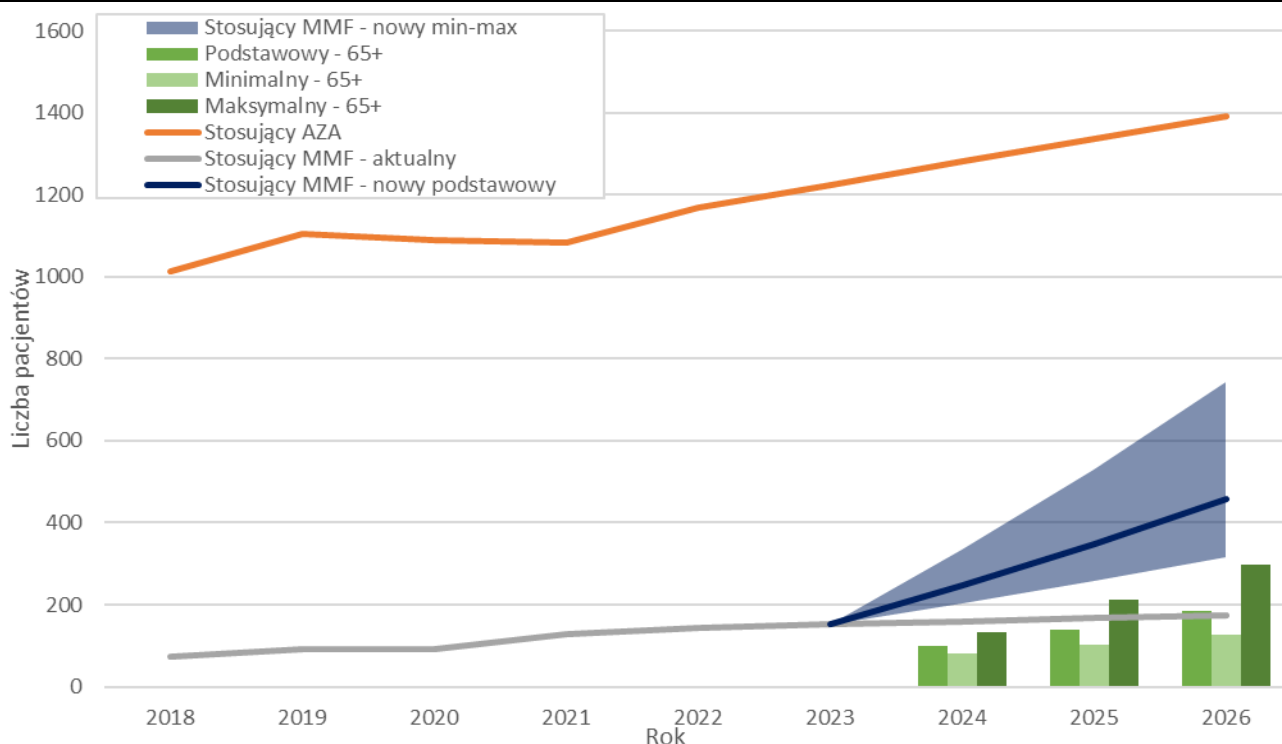
(średni wiek pacjentów ok. 60 [SD ok. 21] lat), iż 40% chorych aktywnie leczonych korzysta z leków wydawanych bez odpłatności ze strony świadczeniobiorcy.

W poniższej tabeli i na wykresie przedstawiono prognozę populacji na lata 2024-2026, która została uwzględniona w dalszej części analizy.

Tabela 20. Prognoza liczby chorych leczonych z zastosowaniem azatiopryny i mykofenolanu mofetylu / kwasu mykofenolowego, z wyszczególnieniem populacji 65+ dla wariantu nowego (opracowanie Agencji)

Rok	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Liczba osób stosujących glikokortykoidy	4741	4720	4924	5107	5290	5473	5655	5838	6021
Liczba osób stosujących AZA	1013	1104	1089	1082	1169	1223	1280	1336	1392
Liczba osób stosujących MMF/MFA – stan aktualny	73	91	92	127	145	152	160	167	175
Pacjenci stosujący MMF/MPA w scenariuszu nowym - podstawowy	-	-	-	-	-	-	247	349	459
W tym 65+	-	-	-	-	-	-	99	140	184
Pacjenci stosujący MMF/MPA w scenariuszu nowym - minimalny	-	-	-	-	-	-	203	258	317
W tym 65+	-	-	-	-	-	-	82	103	127
Pacjenci stosujący MMF/MPA w scenariuszu nowym - maksymalny	-	-	-	-	-	-	334	530	743
W tym 65+	-	-	-	- <td -	-	134	212	297	

Linia czerwona stanowi granicę danych uwzględnionych do prognozowania
Linia pomarańczowa stanowi granicę dla scenariusza nowego



Rysunek 2. Scenariusz aktualny i nowy refundacji azatiopryny i MMF/MPA we wskazaniu miastenia (ICD-10: G70), z wyszczególnieniem populacji 65+ (opracowanie Agencji)

Ze względu na czytelność wykresu nie nanoszono dodatkowych wartości rozrzutu wyników prognozy.

Kosztocłonność terapii MG

Dawkowanie

Dawkowanie terapii przyjęto zgodnie z DDD (2 g MMF, równoważne 1440 mg MPA), co jest zgodne z odnalezionymi publikacjami dotyczącymi ocenianego problemu zdrowotnego lub problemów zbliżonych do analizowanego (Hearwole 2008, Alhaidar 2022, Batko 2013, Strugalska-Cynowska 2008).

Dawkowanie azatiopryny przyjęto za Strugalska-Cynowska 2008 (przyjęto dawkę w okresie stabilnym wynoszącą średnio 150 mg/dzień, wartość ta jest zgodna z DDD dla tej substancji).

Dawkowanie metotreksatu i takrolimusu przyjęto za przeglądem Alhaidar 2022 – odpowiednio 20 mg/tydzień, 3 mg/dzień.

Dawkowanie cyklosporyny przyjęto jako maksymalna wartość przedstawiona w publikacja Kostera-Pruszczyk 2013 (3 mg/kg mc/dzień), aczkolwiek w przeglądzie Alhaidar 2022 wskazano jako sugerowane wartości 5-6 mg/kg mc/ dzień – przyjęto zatem dawkę dobową wynoszącą 300 mg cyklosporyny.

Wyjściowe dawkowanie prednizonu/prednizolonu skojarzonego z leczeniem immunomodulującym przyjęto na 40 mg/dzień. (aczkolwiek w publikacjach w monoterapii dopuszczalne jest stosowanie znacznie wyższych dawek, do 1 mg/kg mc. /dzień [Strugalska-Cynowska 2008, Kostera-Pruszczyk 2013], co przedstawiono dodatkowo w wariantcie bez terapii immunomodulującej [AZA/MMF], przyjmując dawkę 80mg/dzień). W obliczeniach pominięto metyloprednizolon ze względu na niejednorodny schemat leczenia (krótkookresowa, przerywana terapia wysokodawkowa). Na podstawie danych rozliczeniowych przyjęto, że prednizolon stosuje ok. 2% populacji docelowej.

Koszt terapii

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące kosztu terapii z zastosowaniem MMF/MPA, AZA i prednizonu/prednizolonu – miesięczne oraz roczne. Koszty określono na podstawie:

- Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- Danych NFZ dot. wielkości refundacji w analizowanej populacji
- Struktury rynkowej, określonej z uwzględnieniem wielkości sprzedaży i kwoty refundacji w 2022 roku - dane z portalu Statystyki NFZ⁵.

Dodatkowo wyszczególniono (dla części technologii) preparat najtańszy.

Tabela 21. Zestawienie kosztów stosowania poszczególnych technologii w analizie (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Dawka/dzień	Koszt miesięczny NFZ (PLN)	Koszt miesięczny - wspólna (PLN)	Koszt roczny - NFZ (PLN)	Koszt roczny – wspólna (PLN)
Mykofenolan mofetylu *	2000 mg	183,50 zł	237,40 zł	2 201,97 zł	2 848,85 zł
najtańszy		182,11 zł	189,85 zł	2 185,26 zł	2 278,19 zł
Kwas mykofenolowy	1440 mg	187,32 zł	237,80 zł	2 247,88 zł	2 853,60 zł
Azatiopryna	150 mg	45,90 zł	52,56 zł	550,75 zł	630,69 zł
najtańszy		40,78 zł	50,45 zł	489,32 zł	605,38 zł
Prednizon	40 mg	74,12 zł	122,42 zł	889,48 zł	1 468,99 zł
Prednizolon	40 mg	80,79 zł	139,47 zł	969,47 zł	1 673,63 zł
Metotreksat	2,86 mg**	228,49 zł	232,18 zł	2 741,85 zł	2 786,16 zł
Takrolimus	3 mg	365,43 zł	369,45 zł	4 385,16 zł	4 433,43 zł
Cyklosporyna	300 mg	486,90 zł	493,50 zł	5 842,80 zł	5 921,95 zł

* zawiesina stanowi ok 1% rynku MMF
 ** 20 mg/tydzień

Koszt podania i monitorowanie leczenia

Ze względu na dostępność leków w katalogu A (refundacja apteczna) oraz formę podania (doustnie) przyjęto, iż podanie leków w analizowanym problemie decyzyjnym nie generuje dodatkowych kosztów wpływających na oszacowania BIA. Przyjęto, że recepty na stosowane produkty lecznicze wydawane są podczas wizyt monitorujących stan chorego.

⁵ <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> [dostęp: 05.02.2024 r.]

W poniższej tabeli przedstawiono zakres świadczeń realizowanych w związku z monitorowaniem terapii w populacji docelowej. Rodzaj i ilość udzielanych świadczeń określono z uwzględnieniem danych rozliczeniowych NFZ za rok 2022. W analizie nie uwzględniono kosztów tomografii komputerowej/ rezonansu magnetycznego ze względu na populację docelową (diagnostyka w kierunku przetrwałej grasicy / grasiczaka oraz ewentualna tymektomia powinna być zrealizowana na wcześniejszym etapie leczenia, przed kortykoterapią). Częstotliwość monitorowania terapii przyjęto na co 3 miesiące.

Celem określenia rzeczywistego kosztu realizowanych świadczeń zastosowano współczynnik korygujący – średnia cena produktu = 1,70.

Tabela 22. Zestawienie kosztów monitorowania terapii uwzględnione w analizie (opracowanie Agencji na podstawie danych rozliczeniowych NFZ i Zarządzenia 2/2024/DSOZ).

Nazwa świadczenia	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń (udział ogółem)	Wartość punktowa	Wartość rozliczeniowa
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	4656	9822 (0,7574)	44	74,80 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1068	1557 (0,1201)	75	127,50 zł
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	788	963 (0,0743)	133	226,10 zł
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	243	272 (0,021)	172	292,40 zł
W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	113	150 (0,0116)	56	95,20 zł
W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	195	204 (0,0157)	104	176,80 zł

Na podstawie ww. danych oszacowano roczny, ważony koszt monitorowania pacjenta wynoszący 189,57 zł. Wartość tą zaimplementowano w modelu BIA.

Koszt terapii jednego pacjenta

Poniżej przedstawiono koszt leczenia jednego pacjenta z uogólnioną postacią miasteni z zastosowaniem – wyłącznie kortykoterapii (prednizon/prednizolon, GKS), terapii skojarzonej z azatiopryną (AZA) i terapii skojarzonej z MMF/MPA). Poniższe oszacowanie można utożsamić z uproszczoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztocłonności terapii).

Tabela 23. Zestawienie miesięcznych kosztów terapii w rozbiciu na substancje czynne uwzględnione w analizie – perspektywa NFZ (tożsama z brakiem pełnej refundacji w populacji 65+) (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	GKS	AZA (+GKS)	MMF (+GKS)	MPA (+GKS)	MTX (+GKS)	TAC (+GKS)	CYK (+GKS)
Koszt immunosupresji	-	45,90 zł	183,50 zł	187,32 zł	228,49 zł	365,43 zł	486,90 zł
Koszt GKS	148,47 zł	74,23 zł	74,23 zł	74,23 zł	74,23 zł	74,23 zł	74,23 zł
Koszt monitorowania	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł
Koszty łącznie - miesięcznie	164,27 zł	135,93 zł	273,53 zł	277,35 zł	318,52 zł	455,46 zł	576,93 zł
Koszty łącznie - roczne	1 971,24 zł	1 631,16 zł	3 282,36 zł	3 328,20 zł	3 822,24 zł	5 465,52 zł	6 923,16 zł

Tabela 24. Zestawienie miesięcznych kosztów terapii w rozbiciu na substancje czynne uwzględnione w analizie – perspektywa wspólna (tożsama z całkowitą refundacją w populacji 65+) (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	GKS	AZA (+GKS)	MMF (+GKS)	MPA (+GKS)	MTX (+GKS)	TAC (+GKS)	CYK (+GKS)
Koszt immunosupresji	-	52,56 zł	237,40 zł	237,80 zł	232,18 zł	369,45 zł	493,50 zł
Koszt GKS	245,39 zł	122,70 zł	122,70 zł	122,70 zł	122,70 zł	122,70 zł	122,70 zł
Koszt monitorowania	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł	15,80 zł
Koszty łącznie - miesięcznie	261,19 zł	191,06 zł	375,90 zł	376,30 zł	370,68 zł	507,95 zł	632,00 zł
Koszty łącznie – roczne	3 134,28 zł	2 292,72 zł	4 510,80 zł	4 515,60 zł	4 448,16 zł	6 095,40 zł	7 584,00 zł

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli najtańszą technologią jest skojarzenie AZA+GKS w porównaniu z samymi GKS, co wynika głównie z przyjętym założeniem o niższej dobowej dawce GKS. Koszt stosowania MMF/MPA jest zbliżony w grupie ATC, natomiast wyższy w porównaniu z AZA.

W ramach dodatkowego zestawienia kosztocłonności terapii immunosupresyjnych koszt MMF/MPA jest porównywalny do metotreksatu, natomiast niższy w porównaniu z takrolimusem i cyklosporyną.

Ograniczeniem przeprowadzonej powyżej analizy jest brak uwzględnienia ewentualnych kosztów powikłań stosowania poszczególnych terapii, w tym długoterminowych. W przypadku metotreksatu należy także uwzględnić podanie leku, które powinno w pierwszym etapie być prowadzone przez personel medyczny, natomiast dopiero po przeszkoleniu pacjent może stosować lek samodzielnie. Stąd wyniki oszacowań należy analizować wyłącznie pod względem kosztocłonności terapii a nie bardziej zaawansowanych technik (analiza kosztów-konsekwencji, minimalizacji kosztów, kosztów-użyteczności). Należy również wskazać, że w grupie immunosupresji z postępem terapii powinien występować dodatkowy efekt polegający na zmniejszeniu zużycia GKS (ang. *steroid-sparing effect*), równocześnie zmniejszenie kosztu technologii, co nie zostało odwzorowane w powyższych oszacowaniach. Powyższy efekt uwzględniono w oszacowaniu BIA w pełnym horyzoncie (patrz podrozdział poniżej).

Wyniki oszacowań finansowych

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym oraz wyniki inkrementalne wprowadzenia refundacji MMF/ MPA w analizowanej populacji. Zestawienia kosztów w stanie nowym przedstawiono, w celu zachowania przejrzystości, w formie załącznika (zał. 2).

Tabela 25. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan istniejący, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	352 435,67 zł	367 854,73 zł	387 679,24 zł
Koszt GKS	171 278,21 zł	354 127,16 zł	553 278,40 zł
Leki łącznie	523 713,89 zł	721 981,90 zł	940 957,64 zł
DIM	39 265,86 zł	57 851,08 zł	78 289,29 zł
Koszty łącznie	562 979,75 zł	779 832,98 zł	1 019 246,93 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	352 435,67 zł	367 854,73 zł	387 679,24 zł
Koszt GKS	124 833,89 zł	217 973,14 zł	319 753,47 zł
Leki łącznie	477 269,57 zł	585 827,88 zł	707 432,71 zł
DIM	34 798,41 zł	44 754,51 zł	55 826,67 zł
Koszty łącznie	512 067,98 zł	630 582,39 zł	763 259,38 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	352 435,67 zł	367 854,73 zł	387 679,24 zł
Koszt GKS	264 166,85 zł	626 435,20 zł	1 020 328,26 zł
Leki łącznie	616 602,52 zł	994 289,94 zł	1 408 007,50 zł
DIM	48 200,76 zł	84 044,22 zł	123 214,53 zł
Koszty łącznie	664 803,29 zł	1 078 334,16 zł	1 531 222,03 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Tabela 26. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy – analiza podstawowa, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	103 804,76 zł	304 309,25 zł	521 936,83 zł
Koszt GKS	-50 911,77 zł	-159 744,81 zł	-286 751,91 zł
Leki łącznie	52 892,99 zł	144 564,44 zł	235 184,91 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	52 892,99 zł	144 564,44 zł	235 184,91 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	51 902,38 zł	152 154,63 zł	260 968,41 zł
Koszt GKS	-25 455,88 zł	-79 872,40 zł	-143 375,96 zł
Leki łącznie	26 446,50 zł	72 282,22 zł	117 592,46 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	26 446,50 zł	72 282,22 zł	117 592,46 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	207 609,53 zł	608 618,51 zł	1 043 873,65 zł

Koszt GKS	-101 823,54 zł	-319 489,62 zł	-573 503,82 zł
Leki łącznie	105 785,99 zł	289 128,89 zł	470 369,83 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	105 785,99 zł	289 128,89 zł	470 369,83 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Tabela 27. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan istniejący, perspektywa wspólna

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	455 828,06 zł	475 770,54 zł	501 410,87 zł
Koszt GKS	277 275,99 zł	568 252,32 zł	885 213,51 zł
Leki łącznie	733 104,06 zł	1 044 022,86 zł	1 386 624,38 zł
DIM	39 265,86 zł	57 851,08 zł	78 289,29 zł
Koszty łącznie	772 369,92 zł	1 101 873,94 zł	1 464 913,67 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	455 828,06 zł	475 770,54 zł	501 410,87 zł
Koszt GKS	203 421,53 zł	351 743,97 zł	513 868,64 zł
Leki łącznie	659 249,59 zł	827 514,51 zł	1 015 279,51 zł
DIM	34 798,41 zł	44 754,51 zł	55 826,67 zł
Koszty łącznie	694 048,00 zł	872 269,02 zł	1 071 106,18 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	455 828,06 zł	475 770,54 zł	501 410,87 zł
Koszt GKS	424 984,93 zł	1 001 269,01 zł	1 627 903,25 zł
Leki łącznie	880 812,99 zł	1 477 039,56 zł	2 129 314,12 zł
DIM	48 200,76 zł	84 044,22 zł	123 214,53 zł
Koszty łącznie	929 013,76 zł	1 561 083,78 zł	2 252 528,65 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Tabela 28. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy – analiza podstawowa, perspektywa wspólna

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	134 253,42 zł	393 571,13 zł	675 034,57 zł
Koszt GKS	-78 321,92 zł	-246 951,67 zł	-444 660,43 zł
Leki łącznie	55 931,50 zł	146 619,45 zł	230 374,13 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	55 931,50 zł	146 619,45 zł	230 374,13 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	67 126,71 zł	196 785,56 zł	337 517,28 zł
Koszt GKS	-39 160,96 zł	-123 475,84 zł	-222 330,22 zł
Leki łącznie	27 965,75 zł	73 309,73 zł	115 187,07 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	27 965,75 zł	73 309,73 zł	115 187,07 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	268 506,84 zł	787 142,25 zł	1 350 069,13 zł
Koszt GKS	-156 643,84 zł	-493 903,35 zł	-889 320,87 zł
Leki łącznie	111 863,00 zł	293 238,90 zł	460 748,26 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	111 863,00 zł	293 238,90 zł	460 748,26 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Zgodnie z wyżej przedstawionymi oszacowaniami, koszt inkrementalny wynikający ze zgody na refundację leków zawierających MMF/MPA u chorych z miastenią z perspektywy NFZ wyniesie:

- w roku pierwszym – ok. 53 tys. (26-106 tys.) złotych;

- w roku drugim – ok. 145 tys. (72-289 tys.) złotych;
- w roku trzecim – ok. 235 tys. (118-470 tys.) złotych;

co daje łączny skumulowany wzrost wydatków w wysokości 433 tys. (216-865 tys.) złotych. Wyniki kosztowe z perspektywy wspólnej są zbliżone do wartości oszacowanych dla perspektywy NFZ.

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki inkrementalne dla analizę scenariuszy AW_A i AW_B z perspektywy NFZ.

Tabela 29. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy scenariusz AW_A, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	103 804,76 zł	304 309,25 zł	521 936,83 zł
Koszt GKS	-50 911,77 zł	-149 250,59 zł	-255 987,55 zł
Leki łącznie	52 892,99 zł	155 058,66 zł	265 949,28 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	52 892,99 zł	155 058,66 zł	265 949,28 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	51 902,38 zł	152 154,63 zł	260 968,41 zł
Koszt GKS	-25 455,88 zł	-74 625,30 zł	-127 993,77 zł
Leki łącznie	26 446,50 zł	77 529,33 zł	132 974,64 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	26 446,50 zł	77 529,33 zł	132 974,64 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	207 609,53 zł	608 618,51 zł	1 043 873,65 zł
Koszt GKS	-101 823,54 zł	-298 501,18 zł	-511 975,10 zł
Leki łącznie	105 785,99 zł	310 117,32 zł	531 898,55 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	105 785,99 zł	310 117,32 zł	531 898,55 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Tabela 30. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy – scenariusz AW_B, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	115 984,23 zł	340 014,00 zł	583 175,92 zł
Koszt GKS	-39 947,71 zł	-118 372,04 zł	-202 122,75 zł
Leki łącznie	76 036,52 zł	221 641,96 zł	381 053,17 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	76 036,52 zł	221 641,96 zł	381 053,17 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	57 992,11 zł	170 007,00 zł	291 587,96 zł
Koszt GKS	-19 973,85 zł	-59 333,26 zł	-101 208,62 zł
Leki łącznie	38 018,26 zł	110 673,74 zł	190 379,35 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	38 018,26 zł	110 673,74 zł	190 379,35 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	231 968,45 zł	680 028,00 zł	1 166 351,84 zł
Koszt GKS	-79 895,42 zł	-236 449,59 zł	-403 951,02 zł
Leki łącznie	152 073,03 zł	443 578,41 zł	762 400,82 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	152 073,03 zł	443 578,41 zł	762 400,82 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

W porównaniu z wariantem podstawowym analizy – brak uwzględnienia zmniejszenia dawkowania GKS w analizie ma ograniczony wpływ na wnioskowanie (ok. +10% vs wariant podstawowy). Natomiast uwzględnienie,

że analizowane leki są (lub mogą być) dostępne nieodpłatnie dla pacjentów w wieku 65+ inkrementalny koszt refundacji z perspektywy NFZ jest istotnie (ok. 60%) wyższy (również w porównaniu z wariantem wspólnym analizy podstawowej) z powodu ograniczonych oszczędności na GKS.

Wariant AW_C

W związku z otrzymaniem odpowiedzi od eksperta klinicznego (prof. Anna Kostera-Pruszczyk) ze szczegółowym opisem i danymi klinicznymi dotyczącymi ocenianej populacji, przeprowadzono dodatkowy wariant oszacowania, który równocześnie wymagał zmian założeń o liczbie populacji docelowej, strukturze udziału leków oraz dawkowaniu poszczególnych technologii.

Zgodnie z przedstawioną opinią, spośród ok. 9 tys. chorych na miastenię ok. populację docelową (osób stosujących MMF) będzie ok. 10%. Równocześnie wskazano, że liczba chorych z niepowodzeniem terapii z zastosowaniem blokerów cholinoesterazy wynosi ok. 2700-3000 osób, spośród których ok. 30-40% chorych mogłoby stosować MMF/MPA po wyrażeniu zgody na refundację w ocenianym wskazaniu. Równocześnie w tej populacji ok. 33% chorych stosuje GSK, co zmniejszyłoby się do ok 25-30% po wprowadzeniu refundacji MMF. Spośród 10% stosujących azatioprynę w wariantcie nowym lek stosowałoby 5% populacji a MMF – około 10% (gdzie aktualnie jest to ok 2-3% na różnych technologiach).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane na podstawie powyższych danych wartości liczby chorych zastosowane w dodatkowej analizie.

Tabela 31. Zestawienie populacji docelowej określonej z uwzględnieniem informacji pozyskanych od eksperta klinicznego

Wyszczególnienie	Stan aktualny	Stan nowy
Liczba chorych z G70 po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem blokerów cholinoesterazy	2700-3000	
Wielkość populacji docelowej	810-1200	
Stosujących GSK	891-990	675-900
Stosujący azatioprynę*	270-300	135-150
Stosujący MMF	54-60	270-300
* zgodnie z danymi pozyskanymi NFZ liczba chorych stosujących AZA w populacji chorych z równoczesnym rozpoznaniem miastennii wynosi ok. 1000 chorych		

Równocześnie w raporcie wskazano, że dawkowanie MMF wyniesie 2 g/dzień natomiast GKS – ok. 20 mg/dzień a po uwzględnieniu leczenia MMF – spadek do 10 mg / dzień.

Liczba oszacowanych nowych pacjentów stosujących MMF jest zbliżona z wartościami przyjętymi w analizie podstawowej Agencji. W celu dostosowania do ww. danych skorygowano zużycie GKS do wartości podanych przez eksperta (20 mg i 10 mg po roku od rozpoczęcia terapii IS), natomiast w oszacowaniach uwzględniono dodatkowo zmniejszenie liczby chorych stosujących AZA, przyjmując w wariantcie istniejącym początkową liczbę chorych stosujących AZA na 285 z dynamiką wzrostu zastosowaną wcześniej w szacowaniu populacji docelowej.

Tabela 32. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – scenariusz AW_C, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Stan istniejący			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	352 435,67 zł	367 854,73 zł	387 679,24 zł
Koszt GKS	90 106,46 zł	190 159,88 zł	299 101,35 zł
Koszt AZA	170 374,82 zł	184 933,02 zł	200 735,19 zł
Leki łącznie	612916,96 zł	742947,63 zł	887515,78 zł
DIM	39 265,86 zł	57 851,08 zł	78 289,29 zł
Koszty łącznie	562 979,75 zł	779 832,98 zł	1 019 246,93 zł
Wyniki inkrementalne			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	103 804,76 zł	304 309,25 zł	521 936,83 zł
Koszt GKS	-29 923,29 zł	-88 528,98 zł	-151 263,40 zł
Koszt AZA	-85 187,41 zł	-92 466,51 zł	-100 367,59 zł
Leki łącznie	-11 305,93 zł	123 313,77 zł	270 305,83 zł
DIM	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty łącznie	-11 305,93 zł	123 313,77 zł	270 305,83 zł

Przedstawiony scenariusz analizy wrażliwości jest zbliżony do oszacowań przedstawionych w wariantcie podstawowym, z zastrzeżeniem innej struktury kosztów – w tym przypadku oszczędności generowane są na 2

substancjach (GKS i AZA). Scenariusz ten w horyzoncie analizy generuje ok. 390 tys. wzrost wydatków NFZ. Powyższy dodatkowy wariant potwierdza stabilność oszacowań otrzymanych w wariancje podstawowym.

Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych rozliczeniowych NFZ, danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ, portalu Statystyki, przeglądu literatury oraz przyjętych założeń konserwatywnych.

W związku z powyższym jakość analizy jest uzależniona między innymi: od jakości danych wejściowych (w szczególności danych rozliczeniowych NFZ), przyjętych założeń dotyczących rozpowszechnienia choroby, zaawansowania w momencie włączenia do leczenia, liczebności populacji, czasu leczenia, skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa, kosztów procedur oraz substancji czynnych. Wymienione przesłanki stanowią zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mają największy wpływ na przedstawione oszacowania. W związku z powyższym interpretację wyników należy przeprowadzać z uwzględnieniem wymienionych czynników. Dodatkowo możliwe jest włączenie do refundacji kolejnych produktów leczniczych lub substancji generycznych/biopodobnych mogących wpłynąć addytywnie lub multiplikatywnie na przedstawione oszacowania. Należy także uwzględnić sytuację makroekonomiczną, w szczególności zakłócenia w dostępności do substancji czynnych (API), a także niestabilność geopolityczną⁶.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje wzrost kosztów zakupu substancji czynnych ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości uzależnionej od populacji, która będzie mogła korzystać z ocenianej technologii. Równocześnie nie należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z diagnostyką, monitorowaniem oraz wydawaniem leków.

Równocześnie należy wskazać, iż wybór technologii stosowanej w leczeniu immunosupresyjnym w przebiegu miastonii powinno być uzależnione od predyspozycji pacjenta dot. profilu zdarzeń niepożądanych oraz indywidualnego planu leczenia.

⁶ <https://www.mckinsey.com/capabilities/strategy-and-corporate-finance/our-insights/global-economics-intelligence-executive-summary-december-2023> [dostęp: 09.02.2024 r.]

9.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia. poz. 112), aktualnie leki zawierające kwas mykofenolowy i jego pochodne są refundowane w ramach grupy limitowej 134.0 w poniższych wskazaniach:

- kwas mykofenolowy:
 - on-label: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku;
 - off-label: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- mykofenolan mofetylu:
 - on-label: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku;
 - off-label: steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

W poniższej tabeli przedstawiono ceny oraz inne warunki refundacji ocenianych technologii lekowych

Tabela 33. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego oraz wskazania terapeutycznego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB (PLN)	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne										
<i>Acidum mycophenolicum</i>	Marelim, tabl. dojel., 180 mg	120 szt.	05909991227272	91,00	98,28	104,18	117,55	94,82	Ryczałt	25,93
	Marelim, tabl. dojel., 360 mg	120 szt.	05909991227319	191,00	206,28	218,66	236,03	189,65		49,58
<i>Mycophenolas mofetil</i>	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)*	05909990980918	193,74	209,24	221,79	235,83	110,63		128,40
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	99,70	107,68	114,13	126,18	79,02		50,36
	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	99,70	107,68	114,13	126,18	79,02		50,36
	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	58,50	63,18	66,97	79,02	79,02		3,20
	Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990750993	58,50	63,18	66,97	79,02	79,02		3,20
	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	58,00	62,64	66,40	78,45	78,45		3,20
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	65,00	70,20	74,41	86,46	79,02		10,64
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	61,85	66,80	70,80	82,85	79,02		7,03
	Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990638208	61,85	66,80	70,80	82,85	79,02	7,03	

* realnie opakowanie zawiera 35 g substancji czynnej. Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.), pismem znak PLR2.4506.2.2043.3.JW (data wpływu do AOTMiT 26.01.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania **mykofenolanu mofetylu** we wskazaniu pozarejestryjnym - **miastenia**.

Problem zdrowotny

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), ICD-10: G70.0, 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).

Rekomendacje kliniczne

W odnalezionym konsensusie MGFA z 2016 roku wskazano, że pomimo braku badań RCT wspierających zastosowanie mykofenolanu mofetylu w miastenii, lek ten jest szeroko stosowany i jest rekomendowany w kilku wytycznych klinicznych (opublikowanych przed 2016 r). W aktualizacji tego dokumentu z 2020 roku (MGFA 2021) nie sformułowano nowych rekomendacji dot. mykofenolanu mofetylu w analizowanym wskazaniu, jednakże podtrzymano aktualność wcześniejszych rekomendacji dotyczących tej substancji. Wytyczne brytyjskie ABN 2015 wskazują że terapia immunosupresyjna (IS), w tym m. in. mykofenolanem mofetylu, zalecana jest tylko wtedy, gdy nie uzyskano remisji po monoterapii kortykosteroidami. Lekiem IS pierwszego wyboru wskazanym zarówno w MGFA 2016/2020 oraz ABN 2015 jest azatiopryna.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 12.02.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego w miastenii.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie wytycznych klinicznych (szczegóły rozdz. 6. niniejszego opracowania) za alternatywne technologie medyczne można uznać: pirydostyminę, kortykosteroidy, inne leki immunosupersyjne (azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat i takrolimus), rytuksymab, tymektomię.

Według ankietowanego przez Agencję eksperta, technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez ocenianą technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w miastenii to: „częściowo redukcja dawki GKS, częściowo zastąpienie azatiopryny”.

Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania RCT: Muscle Study Group 2008 (MSG 2008), Sanders 2008 i Meriggioli 2003 oraz 1 badanie retrospektywne Zhang 2020.

Badanie RCT **Meriggioli 2003** obejmowało 80 pacjentów, okres obserwacji wyniósł 12 tyg.

W grupie przyjmującej MMF zmiana w skali QMG po 4 tyg. wyniosła -2,86 pkt, natomiast w grupie placebo -0,29 pkt. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,30$).

Badanie RCT **Sanders 2008** obejmowało 176 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 36 tyg.

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 44,3% pacjentów w grupie MMF oraz u 38,6% pacjentów w grupie placebo, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,541$).

Zmiana w skali QMG wyniosła w grupie MMF -4,00 pkt, natomiast w grupie placebo -3,30 pkt. W publikacji nie podano wartości p-value dla różnicy pomiędzy grupami, stąd niemożliwe jest określenie jej istotności statystycznej.

Zmiana w skali MG-ADL wyniosła w grupie MMF -2,43 pkt, natomiast w grupie placebo -1,81 pkt. W publikacji nie podano wartości p-value dla różnicy pomiędzy grupami, stąd niemożliwe jest określenie jej istotności statystycznej.

Średnia dawka prednizonu w grupie MMF spadła z $30,7 \pm 12,6$ mg/dz w tygodniach 0–2. do $10,1 \pm 6,2$ mg/dz w tygodniach 32.–36., a w grupie placebo z $34,1 \pm 15,0$ mg/dz w tygodniach 0–2. do $11,6 \pm 9,5$ mg/dz w tygodniach 32.–36, jednak nie osiągnęła zakładanej docelowej dawki 7,5 mg/dz.

Badanie RCT **MSG 2008** obejmowało 14 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 4 tyg.

Zmiana w skali QMG wyniosła w grupie MMF -4,4 pkt, natomiast w grupie placebo -3,6 pkt. Różnica średnich pomiędzy grupami wyniosła -0,37 [95%CI: -2,36; 1,61] i nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,71$).

Zmiana w skali MG-ADL wyniosła w grupie MMF -3,6 pkt, natomiast w grupie placebo -2,8 pkt. Różnica średnich pomiędzy grupami wyniosła -0,97 [-2,43; 0,48] i nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,19$).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36v ($p=0,63$ dla obu komponentów).

W badaniu retrospektywnym **Zhang 2020**, grupa poddana monoterapii MMF obejmowała 37 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 2,5 (1,7-3,9) lat, natomiast grupa leczona MMF skojarzonym ze steroidami w mniejszej dawce obejmowała 63 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 2,4 (1,3-3,5) lat.

W grupie monoterapii MMF nawrót choroby wystąpił u 13 (35,1%) pacjentów, natomiast w grupie MMF+SL u 17 (27%) pacjentów. Analiza *post hoc* wykazała, że nie było różnicy pomiędzy skutecznością AZA i MMF w monoterapiach (HR=1,32, 95% CI 0,73 do 2,40, $p=0,3909$). Pomiedzy grupą TAC i grupą MMF w monoterapiach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (HR=0,45; 95%CI: 0,19-1,07, $p=0,0814$).

Wykazano istotnie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie TAC+SL w porównaniu z grupą MMF+SL (HR=0,32; 95%CI: 0,15-0,69, $p=0,0020$). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznych w grupie AZA+SL w porównaniu do MMF+SL (HR = 1,19; 95%CI: 0,69-2,05, $p=0,5297$).

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń włączonych badań. Do najważniejszych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji (Meriggioli 2003 – 4 tyg., MSG 2008 – 12 tyg.) i niewielka liczebność pacjentów (Meriggioli 2003 – 14 pacjentów; Zhang 2020: monoterapia MMF – 37 pacjentów, MMF+SL – 63 pacjentów).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu RCT **Sanders 2008** u 71 pacjentów (80,7%) w grupie MMF i 74 pacjentów (84,1%) w grupie placebo wystąpiło w trakcie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach otrzymujących MMF i placebo były ból głowy (12,5% vs 6,8%), pogorszenie MG (11,4% vs 20,5%) i nudności (9,1% vs 6,8%). Liczba wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach leczenia: 3 pacjentów (3,4%) w grupie MMF (1 limfopenia; 1 biegunka, nudności i wymioty; 1 przewlekłe zapalenie oskrzeli) i 4 (4,5%) w grupie placebo (2 pogorszenie MG; 2 wzrost poziomu enzymów wątrobowych). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19 pacjentów (21,6%) w grupie MMF i 14 (15,9%) w grupie placebo. Poważne zakażenia występowały częściej w przypadku stosowania MMF (7 pacjentów [8,0%]) niż w przypadku placebo (3 pacjentów [3,4%]). Natomiast poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe zgłaszano częściej w przypadku placebo (3 pacjentów [3,4%]) niż MMF (1 pacjent [1,1%]), podobnie jak pogorszenie MG, które wystąpiło u 7 pacjentów (8,0%) w grupie placebo i u 2 pacjentów (2,3%) w grupie MMF.

Doszło do trzech zgonów: dwóch w czasie włączenia pacjentów do badania i jednego 11 dni po zakończeniu badania. Dwa zgony uznano za niezwiązane ze stosowaniem badanego leku: gorączka krwotoczna występująca po zakończeniu badania (MMF) i zatrucie alkoholem (placebo). Drugi zgon – z powodu zapalenia płuc w grupie MMF – uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem.

W badaniu RCT **MSG 2008** w grupie MMF najczęściej występowały: infekcja (32%), biegunka/skurcze brzuszne (39%), bezsenność (24%), natomiast w grupie placebo: infekcja (28%) i biegunka/skurcze brzuszne (26%). Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu RCT **Meriggioli 2003** nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych zgodnych z wcześniejszymi seriami przypadków. W grupie MMF odnotowano: biegunkę (2 pacjentów), bezsenność (1 pacjent) i infekcje dróg moczowych (2 pacjentów). W grupie placebo nie odnotowano takich zdarzeń. U jednego pacjenta z uchyłkowatością w grupie MMF w wywiadzie rozwinęło się zapalenie uchyłków, którego nie uznano za związane z leczeniem.

W badaniu retrospektywnym **Zhang 2020** w grupie leczonej MMF w monoterapii odsetek pacjentów przerywających leczenie był najwyższy – 59,5%, a w grupie leczonej MMF+SL wyniósł 49,2% i były one istotnie niższe niż w grupie referencyjnej AZA+SL (odpowiednio HR=1,91, 95%CI" 1,19-3,08, 0,0079; HR=1,53, 95%CI: 1,01-2,31, $p=0,0446$). Głównym powodem przerwania leczenia w grupie monoterapii MMF był nawrót choroby

(35,1%). AEs raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie monoterapii MMF to: limfopenia, nieprawidłowa czynność wątroby, nudności i wymioty, a także infekcje, natomiast w grupie leczenia skojarzonego MMF+SL były to hiperglikemia oraz nudności i wymioty.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Zgodnie z przedstawionymi w raporcie wynikami, włączenie do refundacji analizowanej technologii może spowodować wzrost obciążenia finansowego ze strony budżetu płatnika w wysokości ok. 433 tys. (216-865 tys.) złotych w trzyletnim horyzoncie analizy. Wyniki kosztowe z perspektywy wspólnej są zbliżone do wartości oszacowanych dla perspektywy NFZ.

Najistotniejszym czynnikiem wrażliwym na oszacowania jest przyjęcie założeń dotyczących zużycia glikokortykoidów w populacji docelowej (potencjalny efekt zmniejszający zużycie GKS u pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne) oraz wielkość populacji docelowej określona przez *proxy* (populacja chorych z miastenią oraz liczba i dynamika chorych leczonych z zastosowaniem azatiopryny).

Interpretację wyników analizy wpływu na budżet należy przeprowadzać z uwzględnieniem ograniczeń związanych z oszacowaniem populacji docelowej, brakiem rzetelnych danych rejestrowych dotyczących leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu, przyjętymi założeniami dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii, ekstrapolacją danych epidemiologicznych dot. zapadalności na miastenię oraz przyjętym założeniem o stabilności rynku technologii immunosupresyjnych.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Meriggioli 2003** Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG i Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Sep;998:494-9. doi: 10.1196/annals.1254.064
- MSG 2008** Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008 Aug 5;71(6):394-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f. Epub 2008 Apr 23.
- Sanders 2008** Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi SA, De Baets MHV, Melms A, Nicolle MW, Solomons N i Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008 Aug 5;71(6):400-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc. Epub 2008 Apr 23.
- Zhang 2020** Zhang Ch et al. Immunotherapy choice and maintenance for generalized myasthenia gravis in China. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26:1241–1254

Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne

- ABN 2015** Sussman, J., M.E. Farrugia, P. Maddison, et al.. Myasthenia gravis: association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015, 15:199–206.
- MGFA 2016** Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87:419–425.
- MGFA 2021** Narayanaswami P I in. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. 2020 Update. *Neurology* 2021;96:114-122. doi:10.1212/WNL.0000000000011124

Pozostałe publikacje

- Alhaidar 2022** Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current treatment of myasthenia gravis. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(6):1597.
- Batko 2013** Batko B, Krawiec P, Osieleń J, Sułowicz W. Mykofenolan mofetylu w leczeniu wybranych układowych chorób tkanki łącznej. *Przegląd Lekarski* 2013;70(9):724-9
- ChPL Mycofit** Charakterystyka produktu leczniczego Mycofit (27.11.2023) (źródło: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> data dostępu: 06.02.2024)
- ChPL Myfortic** Charakterystyka produktu leczniczego Myfortic (01.2023) (źródło: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> data dostępu: 07.02.2024)
- Hearwole 2008** Hearwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: A clear and present controversy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2008;4(6):1203–9.
- Kostera-Pruszczyk 2013** Kostera-Pruszczyk A. Postępowanie terapeutyczne w miasternii. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2013;9(1):11-5
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 112)
- Opinia 2013** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_570_131202_opinia_330_mykofenolan_mofetyl.pdf
- Strugalska-Cynowska 2008** Strugalska-Cynowska MH, Leczenie zachowawcze miasternii. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2008;4(A):86-7
- Turska 2009** Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia, *Farmakoekonomika*, vol. 65 (8), 2009, s. 572–574, 577–579. <https://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/08-2009/10%20%20QOL.pdf> [dostęp: 12.02.2024]

12. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 30.01.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#25	#10 or #22 Filters: English, Polish	52
#23	#10 or #22	53
#22	#3 and #7 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	21
#8	#3 and #7	165
#10	#8 and #9	48
#9	trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract] or systematic review[Title/Abstract]	10 751 531
#7	#5 or #6	21 191
#6	myasthenia gravis[Title/Abstract]	17 127
#5	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	17 164
#3	#1 or #2	17 302
#2	"mycophenolic acid"[MeSH Terms]	9 116
#1	mycophenolate[Title/Abstract] OR mycophenolic[Title/Abstract]	15 701

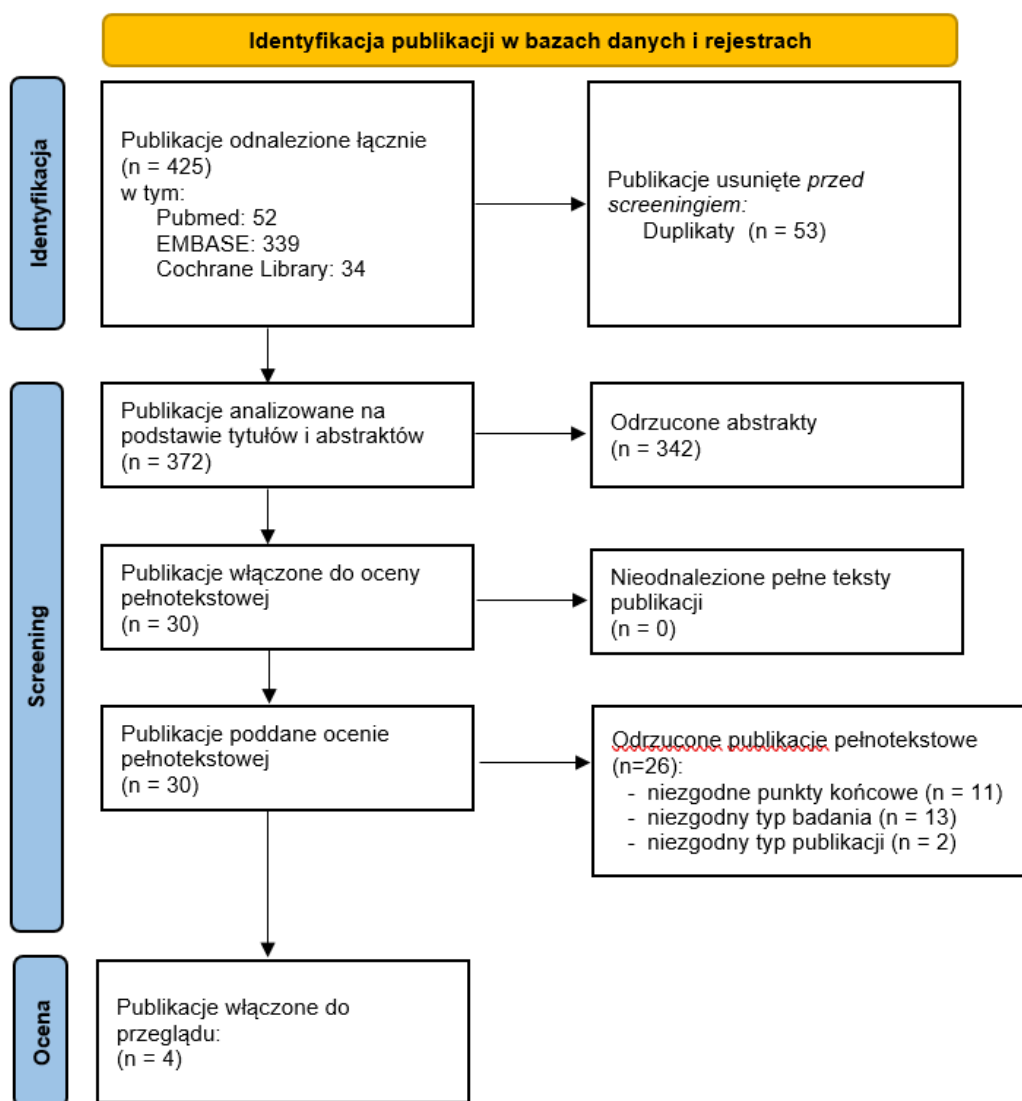
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 30.01.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(mycophenolate or mycophenolic).ab,kf,kw,ti.	34 174
2	exp mycophenolic acid/	25 183
3	exp mycophenolate mofetil/	36 355
4	1 or 2 or 3	70 599
5	exp myasthenia gravis/	20 293
6	myasthenia gravis.ab,kf,kw,ti.	16 557
7	5 or 6	21 771
8	4 and 7	1 044
9	(trial or study or metaanalysis or meta-analysis or meta analysis or systematic review).ab,kf,kw,ti.	12 824 287
10	8 and 9	386
11	limit 8 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	104
12	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	42
13	10 or 11 or 12	439
14	limit 13 to (english or polish)	431
15	limit 14 to (article or article in press or erratum or "review")	339

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 30.01.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(mycophenolate or mycophenolic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 801
#2	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1 585
#3	#1 or #2	4 801
#4	(myasthenia gravis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	884
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	338
#6	#4 or #5	897
#7	#3 and #6	34

Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Załącznik 3. Lista badań wykluczonych na podstawie pełnego tekstu wraz w powodem wykluczenia

Publikacja	Powód wykluczenia
Ali A., Almalki D., Kotb M.A., & Alenazi R.S. (2022). Outcomes and characteristics of myasthenia gravis: A 10-year retrospective cross-sectional study at King Fahad Medical City. <i>Neurosciences</i> , 27(4), 237–243. https://doi.org/10.17712/nsj.2022.4.20220038	Brak wyników dot. skuteczności
Cahoon, W., & Kockler, D. (2006). Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis (CN-01774580). 40(2), 295-298. https://doi.org/10.1345/aph.1G501	Przegląd nieaktualny (nie obejmuje m.in. badania RCT Sanders 2008)
Chan JW. (2008). Mycophenolate mofetil for ocular myasthenia. <i>J Neurol</i> , 255(4), 510–513. https://doi.org/10.1007/s00415-008-0718-9	Brak grupy kontrolnej
Chanson JB, Bouhour F, Aubé-Nathier AC, Mallaret M, Vial C, Hacquard A, Petiot P, Spinazzi M, Nadaj-Pakleza A, & Echaniz-Laguna A. (2023). Myasthenia gravis treatment in the elderly presents with a significant iatrogenic risk: A multicentric retrospective study. <i>J Neurol</i> , 270(12), 5819–5826. https://doi.org/10.1007/s00415-023-11925-6	Brak grupy kontrolnej
Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, & Li L. (2021). Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> , 30(12), 1231–1240. https://doi.org/10.1080/13543784.2021.2010704	Agregacja wyników badań z różnych czasów obserwacji (heterogeniczność badań)
Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, & Sanders DB. (2001). Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study. <i>Neurology</i> , 56(1), 97–99. https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.97	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej

Cutter G, Xin H, Aban I, Burns TM, Allman PH, Farzaneh-Far R, Duda PW, & Kaminski HJ. (2019). Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. <i>Muscle Nerve</i> , 60(6), 707–715. https://doi.org/10.1002/mus.26695	Brak wyników dot. skuteczności
Dimachkie MM, Abuzinadah AR, Barohn RJ, Oskarsson B, Rocke DM, Dengel K, & Richman DP. (2016). Myasthenia gravis exacerbation after discontinuing mycophenolate: A single-center cohort study. <i>Neurology</i> , 87(19), 2067–2068. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000508346.45833.c2	Komentarz
Hanisch F, Wendt M, & Zierz S. (2009). Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis—A long-term prospective open-label study. <i>Eur J Med Res</i> , 14(8), 364–366. https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-8-364	Brak grupy kontrolnej
Hart, I., Sathasivam, S., & Sharshar, T. (2007). Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 4. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005224.pub2	Brak metaanalizy wyników dla MMF
Hobson-Webb LD, Hehir M, Crum B, Visser A, Sanders D, & Burns TM. (2015). Can mycophenolate mofetil be tapered safely in myasthenia gravis? A retrospective, multicenter analysis. <i>Muscle Nerve</i> , 52(2), 211–215. https://doi.org/10.1002/mus.24694	Brak grupy kontrolnej
Lin Y., Kuang Q., Li H., Liang B., Lu J., Jiang Q., & Yang X. (2023). Outcome and clinical features in juvenile myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Neurology</i> , 14((Lin, Kuang, Li, Liang, Lu, Jiang, Yang) The First Affiliated Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, China), 1119294. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1119294	Brak wyników dla MMF
Liu J., Ma J., Hong S., Jiang L., & Li T. (2023). Pediatric myasthenia gravis with a combination of AChR and RyR is associated with an earlier onset and lower CSR rate: A cohort study in southwest China. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 47((Liu, Ma, Hong, Jiang, Li) Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing K), 1–5. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.08.002	Brak wyników dla MMF
Liu P., Wang H., Hu J., Zhai X., & Ge Z. (2021). Analysis on the Clinical Effect of High-Dose Glucocorticoids Combined with Immunosuppressants on Patients with Myasthenia Gravis Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. <i>BioMed Research International</i> , 2021((Liu, Wang, Hu, Zhai, Ge) Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Gansu Province, Lanzhou 730030, China), 5854056. https://doi.org/10.1155/2021/5854056	Brak wyników dla MMF
Meriggioli, M., Ciafaloni, E., Al-Hayk, K., Rowin, J., Tucker-Lipscomb, B., Massey, J., & Sanders, D. (2003). Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An analysis of efficacy, safety, and tolerability (CN-00464533). 61(10), 1438-1440. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00464533/full	Brak grupy kontrolnej
Oskarsson B, Rocke DM, Dengel K, & Richman DP. (2016). Myasthenia gravis exacerbation after discontinuing mycophenolate: A single-center cohort study. <i>Neurology</i> , 86(12), 1159–1163. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002405	Brak grupy kontrolnej
Ruan Z., Guo R., Zhou H., Gao F., Lin Y., Xu Q., Yu L., Wu S., Lei T., Zhang M., Gao Y., Lu X., Li H., Sun C., Tang B., Li Z., & Chang T. (2022). Association of immunosuppression treatment with generalization among patients with ocular myasthenia gravis: A propensity score analysis. <i>European Journal of Neurology</i> , 29(6), 1805–1814. https://doi.org/10.1111/ene.15292	Brak wyników dla MMF
Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazemini M, Fatahian R, Mohammadi P, Shohaimi S i Mohammadi M. (2021). Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: A systematic review and meta-analysis. <i>J Transl Med</i> , 19(1), 516. https://doi.org/10.1186/s12967-021-03185-7	Agregacja wyników badań z różnych czasów obserwacji (heterogeniczność badań)
Salins S., Teter B., Kavak K., Wolfe G.I., & Silvestri N.J. (2016). Low-Dose Medication and Long-Term Outcome in Myasthenia Gravis. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> , 18(2), 61–66. https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000122	Brak wyników dla MMF
Sanders, D., McDermott, M., Thornton, C., Tawil, A., & Barohn, R. (2007). A trial of mycophenolate mofetil (MMF) with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis (CN-00636001). 68(Suppl 1), A107, Abstract no: S18.003. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00636001/full	Abstrakt
Sanders DB & Siddiqi ZA. (2008). Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 1132, 249–253. https://doi.org/10.1196/annals.1405.031	Opis badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej
Tan Y., Shi J., Huang Y., Li K., Yan J., Zhu L., Guan Y., & Cui L. (2022). Long-Term Efficacy of Non-steroid Immunosuppressive Agents in Anti-Muscle-Specific Kinase Positive Myasthenia Gravis Patients: A Prospective Study. <i>Frontiers in Neurology</i> , 13((Tan, Shi, Huang, Li, Yan, Guan, Cui) Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China(Zhu) Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical), 877895. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.877895	Brak wyników dla MMF
Tang, C., Lee, N., Youn, M., & Rakocevic, G. (2020). Effects of medication adjustment on myasthenia gravis patients and time to readmission in an academic center (CN-02195077). 94(15). https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02195077/full	Abstrakt
Wang L, Huan X, Xi JY, Wu H, Zhou L, Lu JH, Zhang TS, & Zhao CB. (2019). Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis. <i>CNS Neurosci Ther</i> , 25(5), 647–658. https://doi.org/10.1111/cns.13110	Agregacja wyników badań z różnych czasów obserwacji (heterogeniczność badań)
Wolfe, G., Barohn, R., Sanders, D., & McDermott, M. (2008). Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis (CN-00688177). 38(5), 1429-1433. https://doi.org/10.1002/mus.21142	Wyniki z badania MSG 2008, włączonego do

	niniejszej analizy klinicznej
Yaman A & Kurtuluş Aydın F. (2023). Therapeutic and prognostic features in myasthenia gravis patients followed in a tertiary neuromuscular diseases center in Turkey. <i>Front Neurol</i> , 14, 1176636. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1176636	Brak wyników dla MMF

Załącznik 4. Tabele uzupełniające do rozdziału 9.

Tabela 37. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan nowy, perspektywa NFZ

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	456 240,44 zł	672 163,99 zł	909 616,07 zł
Koszt GKS	120 366,44 zł	194 382,35 zł	266 526,49 zł
Leki łącznie	576 606,88 zł	866 546,34 zł	1 176 142,55 zł
DIM	39 265,86 zł	57 851,08 zł	78 289,29 zł
Koszty łącznie	615 872,74 zł	924 397,42 zł	1 254 431,84 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	404 338,06 zł	520 009,36 zł	648 647,65 zł
Koszt GKS	99 378,01 zł	138 100,74 zł	176 377,51 zł
Leki łącznie	503 716,07 zł	658 110,10 zł	825 025,16 zł
DIM	34 798,41 zł	44 754,51 zł	55 826,67 zł
Koszty łącznie	538 514,48 zł	702 864,61 zł	880 851,84 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	560 045,20 zł	976 473,24 zł	1 431 552,89 zł
Koszt GKS	162 343,31 zł	306 945,59 zł	446 824,44 zł
Leki łącznie	722 388,51 zł	1 283 418,83 zł	1 878 377,33 zł
DIM	48 200,76 zł	84 044,22 zł	123 214,53 zł
Koszty łącznie	770 589,27 zł	1 367 463,05 zł	2 001 591,86 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Tabela 38. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan nowy, perspektywa wspólna

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy			
Koszt MMF/MPA (MPA ~2%)	590 081,48 zł	869 341,67 zł	1 176 445,44 zł
Koszt GKS	198 954,08 zł	321 300,64 zł	440 553,07 zł
Leki łącznie	789 035,56 zł	1 190 642,31 zł	1 616 998,51 zł
DIM	39 265,86 zł	57 851,08 zł	78 289,29 zł
Koszty łącznie	828 301,42 zł	1 248 493,39 zł	1 695 287,80 zł
Wariant minimalny			
Koszt MMF/MFA	522 954,77 zł	672 556,11 zł	838 928,15 zł
Koszt GKS	164 260,57 zł	228 268,13 zł	291 538,42 zł
Leki łącznie	687 215,34 zł	900 824,23 zł	1 130 466,57 zł
DIM	34 798,41 zł	44 754,51 zł	55 826,67 zł
Koszty łącznie	722 013,75 zł	945 578,75 zł	1 186 293,25 zł
Wariant maksymalny			
Koszt MMF/MFA	724 334,90 zł	1 262 912,79 zł	1 851 480,00 zł
Koszt GKS	268 341,09 zł	507 365,67 zł	738 582,38 zł
Leki łącznie	992 676,00 zł	1 770 278,46 zł	2 590 062,38 zł
DIM	48 200,76 zł	84 044,22 zł	123 214,53 zł
Koszty łącznie	1 040 876,76 zł	1 854 322,68 zł	2 713 276,91 zł
DiM – diagnostyka i monitorowanie			

Załącznik 5. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Tabela 39. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Badanie	N	Okres obs. [tyg.]	Wiek [lata] (SD/zakres)		Czas od pojawienia się objawów Średnia (SD) [mies.]		QMG średnia (SD) / (95%CI)		MG-ADL średnia (SD) / (95%CI)		MMT średnia (SD)		MGFA [%]											
			MMF	PLA	MMF	PLA	MMF	PLA	MMF	PLA	MMF	PLA	MMF	PLA	MMF				PLA					
															2A	2B	3A	3B	4A	4B	2A	2B	3A	3B
MSG 2008	80	12	57,1 (18,8)	55,3 (17,7)	24,0 (49,2)	24,0 (52,8)	13,3 (5,6)	12,5 (4,5)	6,9 (3,1)	7,2 (3,4)	20,6 (11,0)	20,1 (10,3)	34,1	12,2	29,3	24,4	-	-	28,2	23,1	15,4	33,3	-	-
													46,3		53,7		-		51,3		38,7		-	
Sanders 2008	176	36	49,0 (18,0)	49,7 (18,4)	35,1 (30,8)	41,1 (39,2)	11,3 (10,1-12,5)	11,2 (9,9-12,6)	5,14 (4,37-5,91)	4,55 (3,76-5,33)	bd	bd	11,4	13,6	19,3	22,7	11,4	8,0	5,7	8,0	22,7	19,3	12,5	12,5
													38,6*		42,0*		19,4*#		26,2*		46,5*		27,3*#	
Meriggioli 2003	14	4	57,7 (39-74)	51,3 (23-74)	107,9 (bd)	118,9 (bd)	15,86	16,71	bd	bd	19,4	23,0	57	0	29	14	-	-	43	0	43	14	-	-
													57		43		-		43		57		-	

*włączając pacjentów sklasyfikowanych tylko w głównej klasie