



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rytuksymab
we wskazaniu pozarejestacyjnym:
miastenia
w ramach programu lekowego

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

Raport nr: OT.422.1.6.2024

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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie
MG	miastenia uogólniona (ang. myasthenia gravis)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RYT	rytuksymab
QMG	skala ilościowa oceny miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis)
QMGS	ilościowa skala do klinicznej oceny miastonii (ang. Quantified Myasthenia Gravis clinical score)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
AChR	receptor acetylocholiny
MG-ADL	skala Miastenia rzekomoporaźna - specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
MGC	10- punktowa skala oceny miastonii (ang. Myasthenia Gravis Composite)
MuSK	receptor kinazy tyrozynowej (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine)
GSK	glikokortykosteroidy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	15
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
7.2. Opis badań włączonych do analizy	22
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	25
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	27
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	27
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
8.1. Aktualne wydatki	33
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	33
8.2.1. Dane wejściowe	33
8.2.1. Wyniki	34
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	35
10. Kluczowe informacje i wnioski	37
11. Źródła.....	40
12. Załączniki.....	41
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	42
12.3. Wykaz produktów leczniczych	43

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

26.01.2024 r.
PLR2.4506.2.2024.4.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania rytuksymabu we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia, w ramach programu lekowego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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:

- rytuksymab (i.v.)

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

- miastenia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 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.), w związku z 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 z dnia 26.01.2024 r. znak PLR2.4506.2.2024.4.JW, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- rytuksymab (*i.v.*)

we wskazaniu pozarejestrycyjnym: miastenia, w ramach programu lekowego. Dodatkowo w piśmie zlecającym zawarto prośbę o odniesienie się do kwestii dawkowania rytuksymabu z związku z pojawiającymi się wątpliwościami zgłoszonymi przez Konsultanta Krajowego. W projekcie planowanego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)” założono leczenie inicjujące oraz leczenie podtrzymujące w zredukowanej dawce. Ocena Agencji ma również odnosić się do kwestii możliwości stosowania dawki inicjującej w leczeniu podtrzymującym.

Poniżej zamieszczono propozycję kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, kryteria wyłączenia z programu lekowego i dawkowanie w ramach projektu planowanego PL „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”

Tabela 1. Proponowane zapisy projektu programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia rytuksymabem <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie myasthenia gravis (MG) z uogólnionym osłabieniem mięśniowym potwierdzone dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4). W przypadku pacjentów seronegatywnych stwierdzenie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) zaburzenia transmisji sygnału nerwowo-mięśniowego wykazane w przeszłości w elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SF-EMG) lub powtarzalnej stymulacji nerwów, lub b) uzyskany w przeszłości pozytywny wynik testu z chlorkiem edrofonium, lub c) pozytywna, w ocenie lekarza prowadzącego odpowiedź na leczenie po zastosowaniu doustnych inhibitorów AChE; 3) klasyfikacja kliniczna według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV; 4) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5; minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych; 5) wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (\geqMGFA IIb) lub co najmniej dwa ciężkie zaostrzenia/przełomy miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej (IVIg, PE) w ciągu roku od diagnozy pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. b) utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (\geqMGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu ostatniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. c) utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (\geqMGFA IIa) przez ponad 2 lata pomimo pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL; 9) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria wyłączenia z programu <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG ADL w porównaniu z punktem początkowym w przynajmniej jednym badaniu kontrolnym; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

	<ul style="list-style-type: none">3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia;5) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Dawkowanie	<p>1. Dawkowanie rytuksymabu</p> <p>Leczenie inicjujące:</p> <p>Maksymalna dawka rytuksymabu (<i>i.v.</i>):</p> <ul style="list-style-type: none">a) 375 mg/m² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnielubb) dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni. <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Maksymalna dawka rytuksymabu (<i>i.v.</i>):</p> <ul style="list-style-type: none">a) 375 mg/m²lubb) 500 mgc) podawane w odstępach minimum 6 miesięcy (schemat ustalany jest indywidualnie na podstawie nasilenia choroby).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Definicja

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

Etiologia i patogenez

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

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 miastenii 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 zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

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

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

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

Diagnostyka

Badania pomocnicze:

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

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

Kryteria rozpoznania:

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

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 – prokainamidu, lidokainy, beta-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego;
 - magnezu *i.v.*;
 - penicylaminy;
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu;
 - radiologicznych środków kontrastowych zawierających jod;
 - leków znieczulenia ogólnego – sukcyńlocholiny;
 - 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 acetylocholinoi, 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 okołooperacyjna 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 miastonią. 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 glikokortykosteroidami (GKS), ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastonii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub immunoglobulinami dożylnymi (ang. *IV immunoglobulin*, IVIg) 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizon 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: Raport analityczny Agencji OT.4211.14.2023 (nr BIP 108/2023)

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność wg ankietowanej ekspertki klinicznej

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej

Miastenia u dorosłych pacjentów			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr n. med. Elżbieta Klimiec-Moskal, Asystent w Katedrze Neurologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie			
8690	905	5-10%*	Sobieszczuk et al. Neuroepidemiology 2021;55:62-69, *szacunek własny

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	kod ATC: L01XC02; leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	leczenie chorych na miastenię
Droga podania	<i>i.v.</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozyłowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniaki nieziarnicze (NHL) • przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) • reumatoidalne zapalenie stawów • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Źródło: ChPL MabThera (ostatnia aktualizacja 29.11.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Rytuksymab we wskazaniu miastenia nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Komparatory dla ocenianej technologii przedstawione w tabeli w rozdz. 12.3 niniejszego raportu zostały ustalone na podstawie Obwieszczenie 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.

W ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu miastenia refundowane są następujące substancje: **prednizon**, **pirydostygmina** oraz **takrolimus**. Ponadto 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) dostępne są **immunoglobuliny** w leczeniu miastenii. Z kolei w ramach programu B.121. Leczenie amifamprydyną pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1) refundowana jest **amifamprydyna**.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do dwóch ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinię Pani dr n. med. Elżbiety Klimiec-Moskal. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Opinia ankietowanej ekspertki klinicznej

Opinia	Opinia Pani dr n. med. Elżbiety Klimiec-Moskal Asystent w Katedrze Neurologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
<p>Proszę o odniesienie się do kwestii stosowania dawki inicjującej rytuksymabu (375 mg/m² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki po 1000 mg w odstępie 2 tygodni) w leczeniu podtrzymującym. W projekcie programu lekowego założono leczenie inicjujące oraz leczenie podtrzymujące w zredukowanej dawce. Czy w leczeniu miastonii produktem leczniczym rytuksymab należy zastosować alternatywny schemat dawkowania oraz podawania wlewów?</p>	<p>W dostępnej literaturze i zaleceniach nie wskazano jednoznacznie schematu dawkowania. Sugerowane jest leczenie początkowe w dawce 375 mg/m² podawanej co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawce po 1000 mg w odstępie 2 tygodni. Leczenie podtrzymujące może, ale NIE MUSI odbywać się w dawce zredukowanej np. 500 mg lub 375 mg/m² (Wiendl, H. 2023. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 16, 17562864231213240). Najczęściej podanie dawki zredukowanej umożliwia podtrzymanie osiągniętej poprawy. Możliwa jest jednak sytuacja, kiedy po początkowej poprawie nastąpi pogorszenie wymagające podania ponownie maksymalnej dawki rytuksymabu – jak w leczeniu inicjującym. Aktualnie proponowany schemat dawkowania nie uwzględnia takiej sytuacji. Dlatego uważam, że w programie lekowym powinna być możliwość ponownego podania dawki inicjującej u uzasadnionych przypadkach tj. 375 mg/m² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki po 1000 mg w odstępie 2 tygodni.</p>
<p>Czy zastosowanie rytuksymabu w populacji dorosłych w ramach programu „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” znajduje uzasadnienie kliniczne? Proszę o podanie krótkiego uzasadnienia oraz odpowiednich referencji bibliograficznych.</p>	<p>Rytuksymab od kilkunastu lat jest stosowany w terapii miastonii (Vesperinas-Castro & Cortés-Vicente, 2023; Narayanaswami et al., 2021; Sanders et al., 2016). Pod koniec 2023 roku ukazały się wytyczne leczenia zespołów miastenicznych opracowane przez ekspertów z ośrodków niemieckich, austriackich oraz szwajcarskich (Wiendl et al., 2023), uwzględniające wyniki najnowszych badań klinicznych. W zaleceniach tych zarekomendowano rozważenie stosowania rytuksymabu jako opcja leczenia immunosupresyjnego pierwszego wyboru (w połączeniu lub bez połączenia ze steroidami i/lub innymi niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby. Zalecenie dotyczy zarówno pacjentów z przeciwciałami anti-AChR, anti-MuSK oraz pacjentów seronegatywnych. Wysoka aktywność choroby definiowana jest następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa ciężkie zaostrzenia/przełomy miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej (IVIg, PE) w ciągu roku od diagnozy pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. <li style="text-align: center;">Lub • Utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu ostatniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. <li style="text-align: center;">Lub • Utrzymujące się objawy istotne utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIa) przez ponad 2 lata pomimo pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego. <p>Powyższe fakty oraz zalecenia ekspertów uzasadniają stosowanie rytuksymabu w leczeniu miastonii.</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>W leczeniu pacjentów, u których choroba przebiega agresywnie prowadząc do ciężkich objawów powinno rozważyć się stosowanie inhibitorów C5 dopełniacza (np. rawulizumab), modulatorów nFcR (np. efgartigimod) terapię anti-CD20 (np. rytuksymab) (Wiendl, H. 2023. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 16, 17562864231213240). Dwie pierwsze grupy leków są praktycznie nieodstępne w Polsce (jedynie w pojedynczych przypadkach w ramach procedury RDTL). Terapie anti-CD są dostępne off-label ale są nierfundowane.</p> <p>Pacjenci o ciężkim przebiegu miastonii, którzy nie mają dostępu do wymienionych terapii muszą przyjmować przewlekłe duże dawki sterydów. Powikłania sterydoterapii mogą stanowić niekiedy większy problem kliniczny niż objawy miastonii np. złamania osteoporotyczne w przebiegu osteoporozy posterydowej.</p> <p>Część pacjentów z ciężką postacią choroby przewlekłe otrzymuje wlewy immunoglobulin lub cyklicznie przechodzi zabiegi plazmaferezy. Terapie te wiążą się z powikłaniami np. powikłania zatorowe po IVIG czy krwawienia po plazmaferezach. Ponadto, zabieg plazmaferezy wymaga założenia specjalnego cewnika, co jest procedurą inwazyjną. W ostatnich latach występowały również istotne trudności z dostępnością preparatów IVIG.</p> <p>Należy zaznaczyć, że mimo wysokich dawek sterydów, przewlekłej terapii IVIG lub plazmaferez część pacjentów nie osiąga poprawy, a czasem nawet stabilizacji objawów. Dostępne opcje terapeutyczne dla tych pacjentów są aktualnie bardzo ograniczone.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby</p>	<p>Wprowadzenie programu lekowego leczenia rytuksymabem jest pierwszym krokiem do osiągnięcia standardów leczenia ciężkich postaci miastonii zgodnych z zaleceniami (Wiendl,</p>

poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>H. 2023. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 16, 17562864231213240). Żaden lek nie ma 100% skuteczności, dlatego trzeba zaznaczyć, że terapia rytuksymabem nie jest terapią zastępczą dla stosowania inhibitorów C5 dopełniacza (np. rawulizumab), modulatorów nFcR (np. efgartigimod). Dostępność leków z tych trzech grup pozwoliłaby na większą indywidualizację i optymalizację leczenia poprzez dobranie leku, na którym pacjent osiąga najistotniejszą poprawę kliniczną.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii.	<i>Głównym problemem może być nieprawidłowa kwalifikacja do programu lekowego, gdyż ocena nasilenia choroby wymaga doświadczenia klinicznego. Ponadto, problematyczne może być określenie dawkowania leku w terapii podtrzymującej, gdyż brak tutaj jednoznacznych zaleceń.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianych technologii?	<i>Brak doświadczenia w leczeniu miastenii może prowadzić do nieprawidłowej kwalifikacji pacjentów, którzy mają szansę na poprawę kliniczną stosując adekwatne dawki sterydów i/lub niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Ponadto, brak doświadczenia w terapii miastenii może prowadzić do stosowania nieadekwatnych (zbyt dużych lub zbyt małych) dawek leku w terapii podtrzymującej lub kontynuowania terapii mimo braku ewidentnej korzyści dla pacjenta. Dlatego program lekowy powinien być prowadzony w ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu miastenii.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK. W pozostałych grupach pacjentów (z przeciwciałami anti-AChR lub seronegatywnych) terapia ta jest kierowana do osób z agresywnym przebiegiem choroby.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z chorobą łagodną i umiarkowaną mogą osiągnąć kontrolę objawów za pomocą leczenia objawowego, sterydów i/lub niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Nie wymagają terapii rytuksymabem.</i>
Inne uwagi/ źródła wykorzystane przy przygotowaniu opinii.	<i>Pragnę podkreślić, że terapia anti-CD20 (np. rytuksymabem) jest jednym z aktualnych standardów, obok inhibitorów C5 dopełniacza oraz modulatorów nFcR, leczenia miastenii o agresywnym przebiegu. W przypadku pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK jest to terapia pierwszego wyboru. Nie zastępuje innych terapii, ale jest do nich komplementarna i może zmniejszyć ilość osób wymagających droższych leków takich jak efgartigimod czy rawulizumab.</i>

Tabela 5. Technologie alternatywne wskazane przez ekspertkę kliniczną, dr n. med. Elżbietę Klimiec-Moskal

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<i>Przewlekle dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich</i>	5-10%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Przewlekle plazmaferazy (zabiegi wymiany osocza)</i>	5-10%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Efgartigimod alfa</i>	Aktualnie 0 %, możliwe zastosowanie u 5-10%		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Aktualnie lek nie jest refundowany, co uniemożliwia jego zastosowanie z uwagi na wysoki koszt terapii.</i>
<i>Rawulizumab</i>	Aktualnie 0 %, możliwe zastosowanie u 5-10%		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Aktualnie lek nie jest refundowany, co uniemożliwia jego zastosowanie z uwagi na wysoki koszt terapii.</i>
<i>Eculizumab</i>	Aktualnie 0 %, możliwe zastosowanie u 5-10%		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Aktualnie lek nie jest refundowany, co uniemożliwia jego zastosowanie z uwagi na wysoki koszt terapii.</i>
<i>Zilucoplan</i>	Aktualnie 0 %, możliwe zastosowanie u 5-10%		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Aktualnie lek nie jest refundowany, co uniemożliwia jego</i>

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
					<i>zastosowanie z uwagi na wysoki koszt terapii.</i>
<i>Sterydy (+/- niesteroidowe leki immunosupresyjne) w wysokich dawkach</i>	<i>Przewlekłe wysokie dawki (>20-25 mg prednisonu/dobę) u około 20-25%</i>	<i>10-15%</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Szacunek własny</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 6.02.2024 roku przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej. Przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk>).
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Associations (EFNA) (<https://www.efna.net/>);
- Peripheral Nerve Society (PNS) (<https://www.pnsociety.com/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://neuroedu.pl/>).
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *miastenia*, *wytyczne*, *rekomendacje*, *konsensus*, *myasthenia*, *myasthenia gravis*, *guidelines*, *recommendation*, *consensus*.

Odnaleziono pięć dokumentów: wytyczne niemieckie (GNS 2023), międzynarodowy konsensus (Konsensus Ekspertów 2021), brytyjskie (ABN 2015 z aktualizacją z 2018 roku) oraz dwie publikacje niestanowiące stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe (NORD 2022 i UpToDate 2022). W dokumentach przedstawiono zalecenia dotyczące postaci uogólnionej miastenii oraz innych postaci lub wyłącznie miastenii uogólnionej.

We wszystkich pracach zaleca się stosowanie inhibitorów cholinesterazy (AChEI), przede wszystkim pirydostygminy, jako leczenie pierwszej linii w przypadku leczenia objawowego i immunosupresyjnego w MG (ang. myasthenia gravis). W najnowszych wytycznych (GNS 2023) zaznaczono, że w przypadku nieskuteczności pirydostygminy można zastosować ambenonium, neostygminę lub dystygminę. U pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (zapisywane czasem jako glikokortykoidy) (GKS). Jako podstawowy preparat wytyczne wskazują prednizon. We wszystkich dokumentach jako następną terapię wskazuje się azatioprynę. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć leczenie immunoglobulinami dożylnymi (ang. IV immunoglobulin, IVIg) wraz z oczyszczaniem osocza (plazmaferezą), mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną A, takrolimusem lub metotreksatem. W najnowszych wytycznych Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego z 2023 roku wskazano, iż w indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AH SCT), bortezomib i cyklofosfamid. W przypadku aktywnej choroby i/lub odpornej na leczenie (GNS 2023) lub jako terapię kolejnej linii (Konsensus Ekspertów 2022, ABN 2015) zaleca się szereg terapii, takie jak: inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab) lub modulatory FcRn (efgartigimod) ± tymektomię (operację usunięcia grasicy) oraz **przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab)**. Rytuksymab jest wymieniany jako terapia pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK (MUSK-Ab positive). W wytycznych NORD 2022 oraz UpToDate 2022 nie wymieniono rytuksymabu wśród terapii leczenia miastenii, niemniej wspomniano o zastosowaniu immunoterapii, do której rytuksymab zalicza się. We dokumentach wskazuje się, że zastosowanie rytuksymabu będzie wiązało się z podaniem go we wskazaniu pozarejestacyjnym.

W najnowszych wytycznych, GNS 2023, terapię stosowane w miastenii podzielono zgodnie z wynikiem badania immunologicznego – u pacjentów z miastenią można rozpoznać przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab positive) lub przeciwciała skierowane przeciwko mięšnisoistej kinazie tyrozyny (MusK-AB positive).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. ocenianego wskazania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
<p>GNS 2023 (Niemcy) Konflikt interesów: Informacje na temat konfliktu interesów autorów szczegółowo opisano w niemieckiej wersji internetowej wytycznych dotyczących miastonii https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-087 Źródło finansowania: Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo i/lub publikację artykułu</p>	Wytyczne postępowania w zespołach miastennicznych Rekomendacje German Neurological Society:							
	Ocular		Generalized					
			AChR-Ab positive ^a		MuSK-Ab positive			
	• Glucocorticoids ^a and/or • Azathioprine • Mycophenolate-Mofetil ^c • Cyclosporin A • Methotrexate		Mild/moderate disease activity/severity		1. Choice • Glucocorticoids ^a and/or • Azathioprine • Thymectomy ^b		2. Choice • Glucocorticoids ^a and/or • Mycophenolate-Mofetil ^c • Cyclosporine A • Methotrexate • Tacrolimus	
			High Disease activity/severity (incl. refractory to therapy)		• Complement inhibitors (eculizumab ^d , ravulizumab ^d) • FcRn-modulators (efgartigimod ^e) • CD20-antibodies (i.e. rituximab) • Thymectomy ^b		• IVIG ^f • Plasmapheresis/ Immunoabsorption • AHST, bortezomib, cyclophosphamid ^h	
Surgery		Crisis • IVIG ^f • Plasmapheresis/immunoabsorption • Steroid pulse therapy ^g						

Rysunek 1. Schemat terapii modyfikujących przebieg miastonii [GNS 2023]

Kursywa: terapie off-label;

Skróty: Ab, przeciwciało; AChR, receptor acetylocholin; gMG, uogólnione MG; MG, miastenia; MGFA, Amerykańska Fundacja Myasthenia Gravis; LRP4, białko 4 związane z lipoproteinami; MMF, mykofenolan mofetylu; SCIG, podskórne Ig.

- Terapia musi uwzględniać wiek pacjenta, patologię grasicy, status Ab (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni, jak również seronegatywną miastenię) i aktywność choroby. [Silny Konsensus]
- W leczeniu objawowym MG należy stosować AChE-I, głównie pirydostygminę. Pirydostygminę należy stosować w leczeniu objawowym wszystkich postaci MG, w postaci o natychmiastowym i/lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od ciężkości choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych i indywidualnych dawek terapeutycznych sięgających 720 mg. Dawki powyżej 720 mg doustnie są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dawkę dostosowaną do masy ciała. [Konsensus]
- U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy. [Silny Konsensus]
- Doustne glikokortykoidy (GKS, ang. glucocorticoids) jako podstawowe immunoterapie należy stosować w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do (wysoce) aktywnych gMG/jMG i oMG w dawkach odpowiednich do ciężkości choroby przez możliwie najkrótszy okres czasu, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i skutki uboczne. [Silny Konsensus]
- W przypadku AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego i seronegatywnego gMG/jMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności należy zastosować GKS i/lub AZA (azatiopryna) (± tymektomia) jako terapię pierwszego wyboru modyfikującą chorobę, oprócz leczenia objawowego. Jako alternatywę dla AZA można rozważyć leczenie MMF (mykofenolan mofetylu), CSA (cyklosporyna A), takrolimusem lub MTX (metotretksat) jako leczenie drugiego wyboru w przypadku gMG (w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji i przeciwwskazań). Jako alternatywę dla AZA, leczenie MMF lub takrolimusem można uznać za leczenie drugiego wyboru w jMG. [Silny Konsensus]
- Leczenie objawowe (wysoce) aktywnej, w tym odpornej na leczenie MG, powinno być uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby:
 - W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab) lub modulatory FcRn (efgartigimod) ± tymektomię.
 - W przypadku MG ze statusem LRP4-Ab-dodatnim lub seronegatywnym można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn (efgartigimod) ± tymektomię.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seroujemnego, tymektomię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab) ± można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza. Lekami drugiego wyboru powinny być IVIg i PE/IA. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AH SCT), bortezomib i cyklofosamid. W jMGv jako terapię pierwszego wyboru należy stosować IVIg/PE, a rytuksymab i ekulizumab jako terapię drugiego wyboru. Efgartigimod i rawulizumab można uznać za terapię drugiego wyboru. [Silny Konsensus] W przypadku miastenii MuSK-Ab-dodatniej o łagodnej/umiarkowanej aktywności leczenie objawowe AChE-I musi być uzupełnione GKS ± AZA jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby. Rytuksymab należy stosować u pacjentów z (wysocę) aktywnym przebiegiem (w tym opornymi na leczenie). Należy wybrać terapię drugiego wyboru analogicznie do MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab, można jednak rozważyć modulatory FcRn (efgartigimod). Rytuksymab i efgartigimod są niezarejestrowane w tych wskazaniach. [Silny Konsensus] Tymektomia. U pacjentów z gMG AChR-Ab-dodatnim w wieku od 18 do 65 lat tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) należy wykonać jak najwcześniej w ciągu 2 lat i nie później niż 5 lat od potwierdzenia rozpoznania (a). Jeśli to możliwe, tymektomię można również rozważyć u seronegatywnych gMG i LRP4-Ab-dodatnich gMG z dużą aktywnością choroby w ciągu pierwszych 2 lat choroby. Pacjentom gMG z muSK-Ab-dodatnim nie wolno poddawać się tymektomii. W przypadku uogólnionego AChR-Ab-dodatniego jMG można również rozważyć wycięcie tymektomii, a decyzję podejmuje się indywidualnie. U dzieci i młodzieży w wieku 5–12 lat tymektomię należy wykonać jedynie w przypadku niepowodzenia standardowej terapii lekowej (AChE-I, GKS). U młodzieży w wieku 13 lat i starszej należy kontynuować postępowanie jak w (a). <p>Rytuksymab – jest monoklonalnym chimerycznym Ab, który specyficznie wiąże się z markerem CD20 na błonie pre-B i dojrziałych limfocytów B i powoduje przejściową utratę limfocytów B (zwykle przez 3–9 miesięcy). W rzadkich przypadkach może wystąpić przedłużone zmniejszenie liczby krążących limfocytów B, utrzymujące się przez rok lub dłużej. Obecnie rytuksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu MG. Istnieje jednak wiele niezależnych serii przypadków opisujących skuteczne stosowanie rytuksymabu u pacjentów z MG, zwłaszcza MG z dodatnim wynikiem MuSK-Ab (poziom dowodów naukowych IV). W prospektywnym, otwartym badaniu z udziałem 22 pacjentów z oporną na leczenie MG leczonego rytuksymabem, średni czas do nawrotu choroby wyniósł 17 miesięcy. W sumie 14 pacjentów przyjmujących dodatkowo prednizon było w stanie zmniejszyć średnią dzienną dawkę prednizonu z 25 do 7 mg po leczeniu rytuksymabem (mediana czasu obserwacji 29 miesięcy).</p> <p>Problemy związane ze stosowaniem leku poza wskazaniami</p> <p>Oficjalnie do terapii MG dopuszczono jedynie wybrane leki, które z powodzeniem stosowane są w praktyce od wielu lat. Te ograniczenia swobodnego wyboru terapii nie mogą skutkować pozbawieniem pacjentów potencjalnie skutecznej terapii. W oparciu o aktualne orzecznictwo, pacjenci muszą być świadomi przed rozpoczęciem leczenia stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi i konieczności uzyskania zgody płatnika. Dlatego wskazane jest, aby wszelkie informacje dotyczące wskazań i typowych skutków ubocznych niezatwierdzonych leków spisać w formie pisemnej i uzyskać podpis pacjenta. Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi można uzasadnić faktem, że MG jest rzadką, poważną chorobą przewlekłą trwale pogarszającą jakość życia i potencjalnie zagrażającą życiu zaostrenziami, a skuteczność opcji terapeutycznych poza wskazaniami rejestracyjnymi została sprawdzona w badaniach naukowych, że nie ma alternatywnej terapii i że istnieją rozsądne perspektywy skutecznego leczenia stosowanymi preparatami w oparciu o dostępne dane. Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi w MG jest możliwe pod dwoma głównymi warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> Przeciwwskazania lub nietolerancja zatwierdzonych substancji (prednizon, AZA). Niewystarczająca odpowiedź na AZA i/lub długotrwałe zapotrzebowanie na steroidy w dawce przekraczającej 7,5 mg prednizonu dziennie (d) („próg Cushinga”). <p><i>Zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych zostały opracowane w oparciu o procedurę konsensusu z różnymi poziomami zaleceń (nie wolno/nie wolno, należy/nie należy, można rozważyć/odstąpić) i konsensusem (silny konsensus, konsensus, zgoda większości, brak zgody większości).</i></p>
<p>Konsensus Ekspertów 2021</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne w miastenii (ang. myasthenia gravis, MG)</p> <p><u>Leczenie objawowe i immunosupresja w miastenii</u></p> <p>Pirydstygmina powinna być częścią początkowego leczenia większości pacjentów z miastenią. Dawkę pirydstygminy należy dostosować w razie potrzeby w zależności od objawów (mediana 8 pkt., zakres 4–9). Zdolność do odstawienia pirydstygminy może wskazywać, że pacjent osiągnął cele leczenia, co może pomóc w stopniowym zmniejszaniu dawek innych leków (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Leczenie glikokortykosteroidami (GKS) lub niesteroidową terapią immunosupresyjną (ang. <i>immunosuppressive therapy</i>, IS) powinno być stosowane u wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi po pirydstygmynie (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Możliwe jest leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego u pacjentów z poważną postacią MG, i gwałtownym pogorszeniem wydolności oddechowej (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>W przypadku niemożności lub braku odpowiedzi na terapię GKS zaleca się stosowanie jedynie niesteroidowej IS (mediana 8 pkt., zakres 6–9).</p> <ul style="list-style-type: none"> azatiopryna cyklosporyna mykofenol mofetylu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (mediana 9 pkt., zakres 5–9). • takrolimus <p><u>Leczenie pacjentów z oporną MG</u> (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoglobuliny dożylnie (ang. IV immunoglobulin, IVIg) i plazmafereza – oczyszczanie osocza (ang. plasma exchange, PE) • cyklofosamid • rytuksymab • ekulizumab (w przypadku MG z przeciwciałami anti-receptor acetylocholinowy (ang. acetylcholine receptor, AChR-Ab+)) w poważnej uogólnionej MG (mediana 9 pkt., zakres 2–9). <p>Należy zmniejszać dawkę GKS w przypadku osiągnięcia przez pacjentów zadowolającej odpowiedzi (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p>U pacjentów stosujących IS w przypadku osiągnięcia i utrzymania zadowolającej odpowiedzi przez 6 miesięcy do 2 lat należy zmniejszać dawkę (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p>IVIg i PLEX są stosowane jako leczenie krótkoterminowe w przypadku zagrażających życiu problemów z układem oddechowym lub dysfagią. Leczenie to można rozpocząć przed terapią GKS (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <p>IVIg wydaje się mniej skutecznie w przypadku łagodnego przebiegu MG albo miastonii ocznej, natomiast PLEX w postaci ogólnej lub zostrzonej (mediana 9 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Możliwe jest stosowanie IVIg w terapii podtrzymującej u pacjentów z oporną MG (mediana 9 pkt., zakres 6–9).</p> <p><u>Tymektomia w MG</u></p> <p>W przypadku braku grasiczaka u pacjentów AChR-Ab+ z uogólnioną postacią MG, możliwe jest usunięcie grasicy w celu uniknięcia lub zmniejszenia dawki czy też skrócenia czasu stosowania IS (mediana 8 pkt., zakres 2–9).</p> <p>W przypadku współwystępowania grasiczaka, u pacjentów AChR-Ab+ z uogólnioną postacią MG zaleca się wycięcie grasicy (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p><u>Leczenie miastonii z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. <i>myasthenia gravis: associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase</i>, MuSK-MG)</u></p> <p>Wielu pacjentów z MuSK-MG słabo reaguje na inhibitory acetylocholinoesterazy, a konwencjonalne dawki pirydostygminy często wywołują działania niepożądane (mediana 9 pkt., zakres 6–9).</p> <p>Pacjenci z MuSK-MG wykazują dobrą odpowiedź na terapię GKS i niesteroidowe IS. Prednizon jest lekiem z wyboru (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>Terapia z użyciem PLEX wydaje się przynosić dobre efekty, natomiast IVIg wykazuje mniejszą skuteczność (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>Rytuksymab jest uważany za potencjalną wczesną opcję leczenia u pacjentów z MuSK-Ab+ (mediana 9 pkt., zakres 4–9), u których obserwowano niesatysfakcjonującą odpowiedź na IS (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p><i>Zalecenia zostały napisane na podstawie danych literaturowych oraz uzgodnione na drodze konsensusu ekspertów. Eksperti oceniali zalecenia w skali 9 stopniowej:</i></p> <p>1-3 pkt. nieodpowiednie postępowanie 4-6 pkt. niepewne 7-9 pkt. odpowiednie postępowanie</p> <p><i>Ocena postępowania została podjęta na podstawie porównania względnych korzyści do szkodliwości.</i></p>
<p>ABN 2015 z aktualizacją z 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miastonii:</p> <p><u>Leczenie miastonii uogólnionej:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy rozpocząć podawanie pirydostygminy zgodnie z protokołem; 2. Jeśli występują przeciwciała przeciwko ACh-R w surowicy, a pacjent ma mniej niż 45 lat: należy rozważyć wykonanie tymektomii; 3. Jeśli objawy występują pomimo stosowania pirydostygminy, należy rozpocząć leczenie prednizonem (lek zwykle podawany co drugi dzień); 4. Jeśli wystąpi nawrót po odstawieniu prednizonu w dawce 7,5–10 mg/dobę (lub 15–20 mg co drugi dzień) lub większej, należy wprowadzić immunosupresję. Immunosupresję można również zastosować u pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z kortykosteroidami podczas stosowania małych dawek prednizonu. <p><u>Pacjenci, którzy nie osiągają remisji po zastosowaniu prednizonu</u></p> <p>Wydaje się, że niektórzy pacjenci nie reagują na zalecane dawki prednizonu. Może to wynikać z powolnej reakcji na kortykosteroidy, która może trwać do 3 miesięcy, a czasami znacznie dłużej. Najczęstszą przyczyną braku reakcji pacjenta na kortykosteroidy jest stosowanie niewystarczającej dawki. Jeżeli po 3 miesiącach pacjent nie reaguje odpowiednio na dawkę docelową, należy zasięgnąć opinii specjalisty.</p> <p><u>Immunosupresja</u> (otrzymywanie dawki podtrzymująca kortykosteroidów i kryteria wprowadzenia immunosupresji)</p> <p>Zalecamy włączenie leku immunosupresyjnego tylko wtedy, gdy pacjent nie uzyskuje remisji po monoterapii kortykosteroidami. Dawka kortykosteroidów powyżej 15–20 mg co drugi dzień jest prawdopodobnie niedopuszczalna w przypadku długotrwałego stosowania. 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 niedokrwinną serca lub znacznym osłabieniem opuszkowym lub oddechowym, które nie reaguje szybko na kortykosteroidy.</p> <p>Immunosupresja i szczepienia: Szczepionki są mniej skuteczne u pacjentów z obniżoną odpornością. Żywe szczepionki są bezwzględnie przeciwwskazane, a stosowanie żywych atenuowanych szczepionek wiąże się ze</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zwiększonym ryzykiem. Pacjenci wymagający immunosupresji powinni zaktualizować swoje szczepienia. Może to obejmować pneumokoki, grype, <i>Haemophilus influenzae</i> i półpasiec. Jeśli to możliwe, lekarze powinni zaplanować szczepienia (wraz z badaniami krwi w celu oceny odpowiedzi) przed rozpoczęciem immunosupresji. Kortykosteroidy w dużych dawkach mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną na szczepionki, dlatego szczepienie żywymi wirusami należy opóźnić o co najmniej 1 miesiąc po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach.</p> <p><u>Immunosupresja za pomocą azatiopryny</u></p> <p>Azatiopryna jest lekiem pierwszego rzutu. Należy oznaczyć metylotransferazę tiopurynową (TMPT) w świetle związku między niedoborem TMPT a supresją szpiku kostnego podczas stosowania azatiopryny. Niedobór TMPT nie jest przeciwwskazaniem do stosowania azatiopryny, ale może zmniejszyć wymaganą dawkę. Pacjenci z bardzo niską aktywnością TMPT nie powinni przyjmować azatiopryny. Dawkę azatiopryny należy zwiększać w ciągu 1 miesiąca do dawki podtrzymującej wynoszącej 2,5 mg/kg mc. W miarę zwiększania dawki należy co tydzień kontrolować badania krwi (pełna morfologia krwi, stężenie mocznika i elektrolitów, badania czynności wątroby). Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki ze względu na działania niepożądane lub zmiany w wynikach badań krwi. Zalecamy korzystanie z lokalnych protokołów wspólnej opieki. Azatiopryna osiąga maksymalny efekt powoli. Celem jest osiągnięcie dawki podtrzymującej prednizolonu poniżej 20 mg co drugi dzień po 2 latach. Nieosiągnięcie skuteczności może być konsekwencją nieprawidłowego dawkowania. Nie wszyscy pacjenci reagują na azatioprynę. Kortykosteroidy należy odstawić zgodnie z opisanym protokołem.</p> <p><u>Inne leki immunosupresyjne:</u> mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, rytuksymab</p> <p>Leki te odgrywają rolę w leczeniu miastenii słabo reagującej na leczenie, gdy azatiopryna jest nieskuteczna lub pacjent nie może jej tolerować. Zazwyczaj źle zaprojektowane badania i małe populacje badania oznaczają, że literatura jest nieprzydatna. Większość pacjentów powinna zareagować na pirydostygminę, prednizolon i azatioprynę, jeśli są stosowane prawidłowo. Osoby, które nie odpowiedziały na leczenie lub wystąpiły powikłania leczenia, należy skierować do specjalisty od miastenii. Wybierając lek drugiego rzutu, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak współistniejąca choroba nerek i zamiary reprodukcyjne; Wydaje się, że cyklosporyna nie jest bardziej szkodliwa w czasie ciąży niż azatiopryna. Metotreksat ma działanie teratogenne u mężczyzn i kobiet, dlatego skuteczną antykoncepcją jest obowiązkowa przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu stosowania leku. 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> <p>Nie odniesiono się w wytycznych do toksyczności rytuksymabu.</p> <p>Dodatkowo w pracy wskazano, że miastenia jest chorobą autoimmunologiczną złącza nerwowo-mięśniowego, dla której opracowano wiele terapii jeszcze przed erą medycyny opartej na dowodach naukowych.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>NORD 2022 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>W dokumencie przedstawiono informacje dot. leczenia miastenii opracowane przez National Organization for Rare Disorders (Krajowa Organizacja ds. Rzadkich Chorób)</p> <p><u>Terapie standardowe:</u></p> <p>Decyzje dotyczące specyficznego leczenia opierają się na charakterystyce każdego pacjenta. Zalecane metody leczenia miastenii mogą obejmować różne środki, które mogą złagodzić objawy, w tym inhibitory cholinesterazy lub zmienić przebieg choroby, takie jak leki immunosupresyjne lub zabieg chirurgiczny (tymektomia).</p> <p>Początkowe leczenie zwykle obejmuje stosowanie inhibitorów cholinesterazy, które zwiększają siłę mięśni poprzez zapobieganie normalnemu rozpadowi neuroprzekaźnika acetylocholin. Stosuje się głównie pirydostygminę w postaci doustnej.</p> <p>W przypadku miastenii przejściowej noworodków leczenie inhibitorami cholinesterazy może być konieczne tylko przez kilka dni lub tygodni. Ponadto w niektórych przypadkach lekarze mogą zalecić terapię inhibitorami cholinesterazy u niemowląt z pewnymi postaciami wrodzonej miastenii.</p> <p>U wielu osób z miastenią terapia lekami zmniejszającymi aktywność układu odpornościowego (terapia immunosupresyjna) również przynosi poprawę. Środki, które można łączyć z inhibitorami cholinesterazy, mogą one obejmować kortykosteroidy (np. prednizon) lub niektóre inne leki immunosupresyjne, zwłaszcza azatioprynę, mykofenolan mofetylu, takrolimus i cyklosporynę.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do zastosowania rytuksymabu. Wspomniano jedynie o zastosowaniu immunoterapii i wymieniono przykładowe substancje bez wskazania rytuksymabu.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>UpToDate 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono potencjalne konflikty interesów autorów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>	<p>W dokumencie przedstawiono przegląd leczenia miastenii.</p> <p>Istnieją cztery podstawowe terapie stosowane w leczeniu miastenii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawowe (hamowanie acetylocholinoesterazy) w celu zwiększenia ilości acetylocholin (ACh) dostępnej w złączy nerwowo-mięśniowym; • Przewlekłe immunoterapie (glikokortykoidy i niesteroidowe środki immunosupresyjne i immunomodulujące) w celu ukierunkowania na podstawową dysregulację immunologiczną; • Szybkie, ale krótko działające terapie immunomodulujące (terapeutyczna wymiana osocza i dożylna immunoglobulina [IVIg]); • Leczenie chirurgiczne (tymektomia). <p>Początkowe leczenie objawowe:</p> <p>Pirydostygmina — początkową terapią dla większości pacjentów z łagodną do umiarkowanej miastenii jest doustny inhibitor acetylocholinoesterazy, zwykle pirydostygmina. Neostygmina jest dostępna w postaci doustnej, ale nie jest powszechnie stosowana.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci z ciężką chorobą lub szybko postępującą chorobą powinni być leczeni podobnie jak pacjenci w przełomie miastenicznym, stosując szybkie terapie (tj. wymianę osocza lub dożylną immunoglobulinę [IVIg]), a następnie glikokortykosteroidy i inne immunoterapie.</p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy opóźniają rozkład acetylocholino (ACh), który zachodzi w wyniku hydrolizy enzymatycznej w złączu nerwowo-mięśniowym. W rezultacie działanie ACh jest przedłużone, co prowadzi do zmiennej poprawy siły u pacjentów z miastenią.</p> <p>Chociaż nie przeprowadzono randomizowanych badań pirydostygminy lub innych inhibitorów acetylocholinoesterazy w celu scharakteryzowania skuteczności u pacjentów z miastenią, solidne dane obserwacyjne i doświadczenie kliniczne potwierdzają zdolność pirydostygminy do obiektywnej poprawy objawów u pacjentów z miastenią.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do zastosowania rytuksymabu. Wspomniano jedynie o zastosowaniu immunoterapii i wymieniono przykładowe substancje bez wskazania rytuksymabu.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i></p>

GKS – glikokortykosteroidy; IS – terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); IVIg – immunoglobuliny dożylnie (ang. IV immunoglobulin); MG – miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MuSK-MG – miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. *myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase*); PLEX – (plazmafereza, ang. *plasma exchange*);

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rytuksymabu we wskazaniu pozarejestryjnym miastenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>, <https://awttc.nhs.wales/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2024 przy zastosowaniu słów kluczowych: *rituximab*, *myasthenia*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną walijską rekomendację (AWTTC 2023) oraz neutralną kanadyjską rekomendację (CADTH 2021).

W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z miastenią, oraz że tradycyjne niesteroidowe terapie immunosupresyjne nie zawsze są skuteczne i mogą wiązać się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi. Zaznacza się, że stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie ścieżki klinicznej MG o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję leczenia dla pacjentów i ograniczać stosowanie długoterminowych steroidów, a także może eliminować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych. Rekomendację pozytywną wydano w dwóch wskazaniach: leczenie uzupełniające pierwszego rzutu uogólnionej miastonii u dorosłych oraz czwarta lub późniejsza linia leczenia opornej na leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych.

W dokumencie wydanym przez kanadyjską Agencję CADTH 2021 podano, iż dowody niskiej jakości sugerują, że leczenie rytuksymabem może wiązać się z poprawą stanu klinicznego, stosowaniem równoczesnych terapii immunomodulacyjnych, poprawą jakością życia i różnymi parametrami laboratoryjnymi u pacjentów z miastenią w porównaniu z stanem przed leczeniem. Jednakże znaczne ograniczenia metodologiczne zawartej literatury ograniczają wykorzystanie tych wyników do podejmowania decyzji klinicznych i refundacyjnych.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla rytuksymabu w leczeniu miastenii

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWTTC 2023	Uogólniona miastenia u dorosłych	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Rytuksymab zalecany jest w leczeniu uogólnionej miastenii u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako leczenie uzupełniające pierwszego rzutu w przypadku uogólnionej miastenii u dorosłych; • jako czwarta lub późniejsza opcja leczenia odpornej na leczenie uogólnionej miastenii u dorosłych. <p>Zaleca się przepisywać rytuksymab na podstawie najniższego kosztu nabycia. Zaleca się jasno określić ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania rytuksymabu poza wskazaniami rejestracyjnymi w tych wskazaniach i omówić je z pacjentem, aby umożliwić mu świadomą zgodę. Zalecenie AWTTC zostanie poddany ponownej ocenie po 12 miesiącach lub wcześniej, jeśli będą dostępne nowe dowody dotyczące skuteczności klinicznej. Istnieją ograniczone dowody kliniczne potwierdzające stosowanie rytuksymabu na wczesnych etapach w leczeniu uogólnionej MG u dorosłych. AWTTC jest zdania, że zastosowanie rytuksymabu w małych dawkach poza wskazaniami rejestracyjnymi jako leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu może skrócić czas do opanowania objawów, ograniczyć stosowanie długoterminowe steroidów i zmniejszyć potrzebę leczenia doraźnego. Nie ma dostępnych dowodów na opłacalność stosowania rytuksymabu w tym wskazaniu.</p> <p>W przypadku analizy wpływu na budżet, na podstawie wyników badania RINOMAX AWTTC przyznaje, że zastosowanie rytuksymabu jako opcji leczenia pierwszego rzutu może zmniejszyć liczbę pacjentów wymagających leczenia doraźnego. Rozważa się również wykorzystanie wyników tego badania do przeprowadzenia analizy scenariuszy modelującej koszty leczenia ratunkowego w populacji otrzymującej rytuksymab jako terapię dodaną w porównaniu z samym steroidem, w stosownych przypadkach. AWTTC zauważa, że stosowanie rytuksymabu w pierwszej linii może wiązać się ze znacznymi oszczędnościami w pierwszym roku. Jednakże przyznaje się, że istnieją ograniczone dowody na poparcie tej zakładanej korzyści, a brak długoterminowych danych klinicznych nie pozwala na modelowanie po 1 roku.</p> <p>AWTTC przyznaje, że w oparciu o obecnie dostępne strategie leczenia istnieje niezaspokojona potrzeba oraz że tradycyjne niesteroidowe terapie immunosupresyjne nie zawsze są skuteczne i mogą wiązać się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi. Stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie ścieżki klinicznej MG o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję leczenia dla pacjentów i ograniczać stosowanie długoterminowych steroidów, a także może negować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych. Dodatkowo, dla niektórych pacjentów preferowaną opcją może być pojedynczy wlew rytuksymabu (prawdopodobnie powtarzany co 6-12 miesięcy) w przeciwieństwie do codziennej tabletki doustnej przyjmowanej potencjalnie przez kilka lat.</p>
CADTH 2021	Miastenia	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja: neutralna</u></p> <p>Dowody niskiej jakości sugerują, że leczenie rytuksymabem może wiązać się z poprawą stanu klinicznego, stosowaniem równoczesnych terapii immunomodulacyjnych, jakością życia i różnymi parametrami laboratoryjnymi u pacjentów z miastenią w porównaniu z stanem przed leczeniem. Jednakże znaczne ograniczenia metodologiczne zawartej literatury ograniczają wykorzystanie tych wyników do podejmowania decyzji klinicznych i refundacyjnych. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu były stosunkowo częste i występowały u około 25% do 45% pacjentów leczonych rytuksymabem. Zdarzenia niepożądane doświadczane przez pacjentów nie zostały uznane przez autorów badania głównego za poważne. Nie znaleziono badań porównujących skuteczność rytuksymabu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu miastenii. W podsumowanych badaniach brakowało grup kontrolnych, co oznacza, że jakichkolwiek wyników zaobserwowanych u uczestników badania nie należy przypisywać samemu rytuksymabowi. Brakuje dowodów na opłacalność rytuksymabu w leczeniu miastenii. Ponadto nie odnaleziono żadnych wytycznych opartych na dowodach naukowych.</p> <p>Ustalenia zawarte w bieżącym raporcie są podobne do wniosków podsumowanych w raporcie CADTH z 2018 r. na ten temat, w którym stwierdzono, że chociaż stosowanie rytuksymabu wydaje się być powiązane z poprawą u pacjentów z miastenią, ostateczne wnioski nie są możliwe do wyciągnięcia i że ustalenia te wymagają ostrożnego interpretowania.</p> <p>Ograniczenia odnalezionej literatury (np. brak badań obejmujących porównania międzygrupowe, mała wielkość próby, wysokie ryzyko błędu systematycznego, niejednorodność kliniczna pomiędzy włączonymi badaniami i niejasna możliwość uogólnienia na warunki kanadyjskie) utrudniają wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności klinicznej rytuksymabu w leczeniu miastenii. Przyszłe badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną rytuksymabu z innymi opcjami leczenia (np. wymianą osocza, kortykosteroidami, immunoglobuliną dożylną, azatiopryną, ekulizumabem) lub z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo mogą pomóc zbadać wpływ rytuksymabu i uzyskać lepsze informacje kliniczne, by podjąć odpowiednie decyzje refundacyjne.</p>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline *via* Pubmed, Embase *via* Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających rytuksymab w leczeniu miastenii. Wyszukiwanie przeprowadzono 06.02.2024 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z miastenią	-
Interwencja	Rytuksymab	-
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	Badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań	-
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	-

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono trzy metaanalizy sieciowe: Chen 2023, Ma 2024 oraz Sacca 2023.

Do wymienionych przeglądów włączono:

- Ma 2024: 13 badań pierwotnych,
- Sacca 2023: 7 badań pierwotnych,
- Chen 2023 13 badań pierwotnych.

Poniżej przedstawiono tabelę w której przedstawiono wszystkie włączone do wymienionych powyżej metaanaliz publikacje.

Tabela 9. Badania włączone do przeglądów (Ma 2024, Sacca 2023, Chen 2023)

Porównanie	Badanie pierwotne	Sacca 2023	Chen 2023	Ma 2024
rozanoliksyzumab vs placebo	MycarinG (Bril 2023)	+	+	-
	Bril 2020	-	-	+
rawulizumab vs placebo	CHAMPION (Meisel 2023)	+	-	-
	Alexion 2022 NCT03920293	-	+	+
zilucoplan vs placebo	RAISE (Howard 2023)	+	+	-
	Howard 2020	-	-	+
rytuksymab vs placebo	RINOMAX (Piehl 2022)	+	+	+
	BeatMG (Nowak 2021)	+	+	+
ekulizumab vs placebo ekulizumab vs placebo	REGAIN (Howard 2017)	+	+	+
	Howard 2013	-	-	+
efgartigimod vs placebo	ADAPT (Howard 2021; NCT03669588)	+	+	+
	Howard 2019 (NCT02965573)	-	+	+
batoklimab vs placebo	Yan 2022 (NCT04346888)	-	+	+

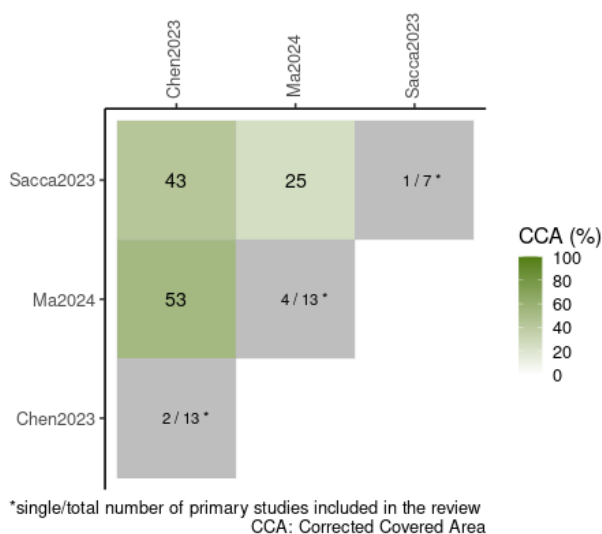
belimumab vs placebo	Hewett 2018 (NCT01480596)	-	+	+
M281 vs placebo	NCT03772587	-	+	-
CFZ533 vs placebo	Novartis 2017 (NCT02565576)	-	+	+
TAK-079 vs placebo	NCT04159805	-	+	-
nipocalimab vs placebo	Momenta 2022	-	-	+

Redundancja

Do włączonych przeglądów systematycznych włączono łącznie 18 publikacji. Współczynnik CCA wyniósł 0,43. Redundancje uznano za bardzo wysoką (Pieper 2013)

Tabela 10. Wynik oceny redundancji wyników

Przeglądy	Indywidualne badania	Proporcja CCA	Procent CCA
3	18	0.42	41.70



Rysunek 2. Wynik oceny redundancji wyników

Charakterystyka badań

Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
Ma 2024 <i>Źródło finansowania:</i> brak	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. Wyszukiwanie przeprowadzono w PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz przeszukano stronę ClinicalTrials.gov. Włączono 13 badań. Metaanalizę sieciową przeprowadzono metodą Buchera.	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; • badania zawierające co najmniej jeden z leków: rytuksymab, belimumab, eklizumab, zilucoplan, rawlizumab, efgartigimod, rozanoliksyzumab lub nipocalimab; • badania opisujące zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ilościowej skali miastenii (QMGS) lub liczbę zdarzeń niepożądanych (AE), które wystąpiły; • pacjenci chorujący na miastenię i którzy ukończyli 18 lat; • publikacje opublikowane w języku angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany ilościowe miastenii w stosunku do wartości początkowych w skali QMGS (ang. quantitative myasthenia gravis score) • zdarzenia niepożądane (AE)
Sacca 2023 <i>Źródło finansowania:</i> brak	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; 	<ul style="list-style-type: none"> • Skala MG-ADL, ośmiopunktowa skala zgłaszana przez pacjenta, opracowana w celu oceny

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono w PubMed, Cochrane Library, American Academy of Neurology, European Academy of Neurology oraz Myasthenia Gravis Foundation of America.</p> <p>Włączano podwójnie zaślepiene kontrolowane placebo badania oceniające skuteczność terapii w leczeniu MG.</p> <p>Wyszukiwanie prowadzono w okresie od 1 marca 2021 do 31 grudnia 2022.</p> <p>Włączono 7 badań w których badano łącznie 7 interwencji.</p> <p>Metaanalizę sieciową przeprowadzono metodą Buchera.</p>	<ul style="list-style-type: none"> włączenie co najmniej wyników dla MG-ADL i QMG jako punktów końcowych; cała kohorta badawcza obejmująca pacjentów z gMG 	<p>objawów MG i ich wpływu na codzienne czynności w poprzednim tygodniu. Całkowity wynik waha się od 0 do 24 punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg MG.</p> <ul style="list-style-type: none"> Skala QMG, obiektywna 13-punktowa skala oparta na ilościowym badaniu grup mięśni wartowniczych. Składa się z 13 pozycji, a całkowity wynik waha się od 0 (brak objawów miastenicznych) do 39 (maksymalne deficyty miasteniczne). Skala MGC, która łączy pozycje testowe zgłaszane przez uczestników i badaczy w celu oceny stanu klinicznego MG poprzez pomiar zarówno objawów, jak i obiektywnych oznak choroby. MGC ocenia 10 obszarów funkcjonalnych, a całkowity wynik waha się od 0 do 50. 15-punktowy kwestionariusz MG-QoL15, krótki i samodzielnie wypełniany, oceniający różne aspekty jakości życia u pacjentów z MG. Składa się on z 15 pozycji i czterech wymiarów. Całkowity wynik waha się od 0 do 60. Wynik 0 oznacza najlepszą jakość życia, a wynik 60 oznacza maksymalne upośledzenie. Skala MG-QoL15 została wykorzystana w badaniu REGAIN, podczas gdy we wszystkich innych badaniach stosowano wersję poprawioną (MG-QoL15r).
<p>Chen 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Natural Science Foundation of Jiangsu Province/ National Natural Science Foundation of China/ Suzhou Health Talents Training Project</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w MEDLINE, Embase, Cochrane Library oraz ClinicalTrial.gov.</p> <p>Włączano badania fazy III w których oceniano przeciwciała monoklonalne w leczeniu MG.</p> <p>Włączono 13 badań w których oceniono łącznie 17 interwencji (schematy dawkowania traktowano jako osobne interwencje).</p> <p>Metaanalizę przeprowadzono w paradygmacie Bayesowskim.</p>	<ul style="list-style-type: none"> uczestnicy: dorośli pacjenci, u których zdiagnozowano uogólnioną postać miastonii i którzy podczas badań przesiewowych spełniali kryteria klasyfikacji klinicznej Myasthenia Gravis Foundation of America klasy od II do V; interwencja: pacjenci, którzy otrzymywali przeciwciała monoklonalne we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym. Różne dawki tego samego przeciwciała monoklonalnego były traktowane jako odrębne grupy interwencyjne w badaniu NMA; porównanie: pacjenci, którzy otrzymywali placebo; wyniki: wynikami skuteczności były: <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), 	<ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali MG-ADL. Skala QMG Ilościowy wynik miastonii. Skala MGC złożony wynik miastonii 15-punktowa zmieniona wersja skali jakości życia w miastonii (MG-QoL 15r). Działania niepożądane (AE). Ciężkie działania niepożądane (SAE). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), ○ wynik w skali Myasthenia Gravis Composite (MGC), ○ 15-punktowa poprawiona wersja wyniku w skali Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL 15r) • wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane (AE), ○ poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny • typ badań: włączono tylko badania RCT 	

Skróty: MG – miastenia (ang. miasternia gravis); MG-ADL Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG- skala ilościowa badania miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis); MGC - Myasthenia Gravis Composite, AE – działania niepożądane (ang. adverse events); SAE – ciężkie działania niepożądane (ang. serious adverse events); QMGS – skala ilościowa badania miastonii względem wartości początkowych (ang. quantitative myasthenia gravis score)

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączone badania zostały ocenione zgodnie z narzędziem Cochrane do oceny randomizowanych badań klinicznych (RoB).

Ma 2024

W badaniach w których oceniano rytuksymab (Nowak 2021 i Piehl 2022) ryzyko błędu systematycznego było niskie, z wyjątkiem domeny dotyczącej innych błędów w badaniu Nowak 2021 w której ryzyko oceniono jako wysokie.

Sacca 2023

Ogólne ryzyko błędu systematycznego zarówno dla badań RINOMAX oraz BeatMG (badania w których oceniany był RYT) jak i pozostałych włączonych do przeglądu było niskie.

Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego w badaniu RINOMAX dotyczyło domen 2 i 3.

Chen 2023

W badaniach w których oceniano rytuksymab (Nowak 2021 i Piehl 2022) ryzyko błędu systematycznego było niskie, z wyjątkiem domeny dotyczącej innych błędów w badaniu Nowak 2021 w której ryzyko oceniono jako umiarkowane.

Tabela 12. Ryzyko błędu systematycznego wg RoB 1 i RoB (Ma 2024, Chen 2023, Sacca 2023)

	Risk of bias domains						
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
REGAIN	+	+	-	+	+	+	
CHAMPION-MG	+	+	-	+	+	+	
RAISE	+	+	-	+	-	+	
ADAPT	+	+	+	+	+	+	
MycarinG	+	+	-	+	-	+	
RINOMAX	+	-	-	+	+	+	
BeatMG	+	+	+	+	+	+	

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgment
 - Some concern
 + Low

Rysunek 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań w metaanalizie Sacca 2023, według skali RoB 1

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bril 2023	+	+	+	+	+	+	-
Hewett 2018	+	+	+	+	+	?	?
Howard 2017	+	+	+	+	+	+	?
Howard 2019	+	+	+	+	+	?	?
Howard 2021	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2023	+	+	+	+	+	+	+
NCT02565576	+	+	+	?	+	+	+
NCT03772587	+	+	+	+	+	+	+
NCT04159805	+	+	+	+	+	+	+
Nowak 2021	+	+	+	+	+	+	?
Piehl 2022	+	+	+	+	+	+	+
TuanVu 2022	+	+	+	+	+	+	+
Yan 2022	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań w metaanalizie Chen 2023, według skali RoB 2

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alexion 2022	?	+	+	+	+	+	+
Chong Yan 2022	+	+	+	+	+	+	+
Fredrik Piehl 2022	+	+	+	+	+	+	-
James F. Howard 2013	+	+	+	+	+	+	+
James F. Howard 2017	+	+	+	+	+	+	+
James F. Howard 2019	+	+	+	+	+	+	+
James F. Howard 2020	+	+	+	+	+	+	-
James F. Howard 2021	+	+	+	+	+	+	+
Karen Hewett 2018	+	+	+	+	+	+	+
Momenta 2022	?	+	+	+	+	+	?
Novartis 2017	?	+	+	+	+	+	?
Richard J Nowak 2021	+	+	+	+	+	+	+
Vera Bril 2020	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań w metaanalizie Ma 2024, według skali RoB 2

Ograniczenia jakości badania:

- W metaanalizie Chen 2023 przedstawiono wybiórczo wyniki rankingu SUCRA dla włączonych badań. W wymienionych wartościach nie znalazły się wyniki dla rytuksymabu. W ramach suplementu dostępne są wykresy przedstawiające wszystkie terapie.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**7.4.1. Wyniki analizy skuteczności**Wyniki dla porównania RYT vs PLC

Wyniki porównania rytuksymabu z placebo były zdaniem analityków spójne między metaanalizami.

W metaanalizie parami (BeatMG, RINOMAX) przeprowadzonej w Sacca 2023 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między rytuksymabem a placebo w zakresie:

- MG-ADL (HR -0,92; 95% CI -2,24 do 0,39);
- QMG (HR -1,90; 95% CI -4,89 do 1,49);
- MGC (HR 1,7; 95%CI -4,89 do 1,49);
- mGQoL-5 (HR -0,13; 95% CI -0,54 do 0,29).

W Ma 2024 przedstawiono dodatkowo porównanie RYT vs PLC w punkcie końcowym QMGS. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między rytuksymabem a placebo w tym zakresie:

- QMGS (SMD 0,35; 95% CrI -0,34 do 1,04)

Metaanaliza Ma 2024

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy przedstawiono w postaci rankingu wg SUCRA.

Najwyższą pozycję wg rankingu SUCRA w punkcie końcowym QMGS zajął batoklimab (z prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią wynoszącym 0,96). Najniższą pozycję wg rankingu stanowiło placebo (0,17).

Terapia rytuksymabem w rankingu wg. SUCRA dla QMGS osiągnęła 6 miejsce (0,47) w porównaniu z pozostałymi terapiami.

Tabela 13. Wyniki skuteczności: ranking SUCRA (Ma 2024)

Lek	QMGS
	Miejsce w rankingu wg. SUCRA (prawdopodobieństwo)
rytuksymab	6 (0,47)
batoklimab	1 (0,96)
belimumab	5 (0,49)
CFZ533	8 (0,44)
ekulizumab	1 (0,72)
efgartigimod	7 (0,46)
nipocalimab	10 (0,25)
placebo	11 (0,17)
rawulizumab	4 (0,57)
rozanoliksizumab	9 (0,37)
zilucoplan	3 (0,60)

Metaanaliza Sacca 2023

Dla punktów końcowych dotyczących wyników w skalach MG-ADL oraz QMG przedstawiono wyniki w postaci rankingu SUCRA.

MG-ADL

W rankingu wg SUCRA przedstawionym w metaanalizie Sacca 2022 najwyżej w rankingu znajdowała się terapia efgartigimod z 31,5% prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią. Kolejne miejsca w rankingu zajmowały terapie rozanoliksyzumabem 10 mg (28,1%) oraz rozanoliksyzumabem 7 mg (20,6%).

QMG

W punkcie końcowym QMG najwyższe miejsce w rankingu SUCRA zajmowały efgartigimod z 62,6% prawdopodobieństwem bycia najlepszym w rankingu oraz rozanoliksyzumab 10 mg z 34% prawdopodobieństwem. Najgorzej w rankingu wypadła terapia rytuksymabem, ravulizumabem oraz placebo z zerowym prawdopodobieństwem wg. SUCRA.

Terapia rytuksymabem zarówno w rankingu wg. SUCRA dla MG-ADL jak i QMG osiągnęła jedno z najniższych miejsc w porównaniu z pozostałymi terapiami.

Szczegółowy ranking wg. SUCRA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki skuteczności: ranking SUCRA (Sacca 2023)

Lek	MG-ADL	QMG
	Miejsce w rankingu wg. SUCRA (prawdopodobieństwo)	
rytuksymab	7 (0,3)	7 (0,0)
rozanoliksyzumab 7 mg	3. (20,6)	3 (1,3)
rozanoliksyzumab 10 mg	2. (28,1)	2 (34,0)
ravulizumab	6 (2,4)	6 (0,0)
zilucoplan	4 (9,5)	5 (1,0)
ekulizumab	5 (7,6)	4 (1,1)
efgartigimod	1. (31,5)	1 (62,6)
placebo	8 (0,0)	8 (0,0)

Metaanaliza Chen 2023

MG-ADL

W rankingu SUCRA przedstawionym w metaanalizie Chen najwyżej w rankingu SUCRA znajdowała się terapia rozanoliksyzumab (83%). Kolejne miejsca w rankingu zajmowały batoclimab (78%) oraz zilucoplan (74%).

QMG

W punkcie końcowym QMG najwyższe miejsce w rankingu SUCRA zajmował rozanoliksyzumab (97%), batoclimab (93%) oraz rozanoliksyzumab 10mg (86%). Najgorzej w rankingu wypadła terapia nipocalimabem (3%).

MGC

Najbardziej efektywną terapią wg rankingu SUCRA w zakresie punktu końcowego MGC był rozanoliksyzumab w dawce 10mg (90%), z kolei najmniej efektywny był mezagitamab 600 mg (3%).

Tabela 15. Wyniki skuteczności: rankingu wg SUCRA (Chen 2023)

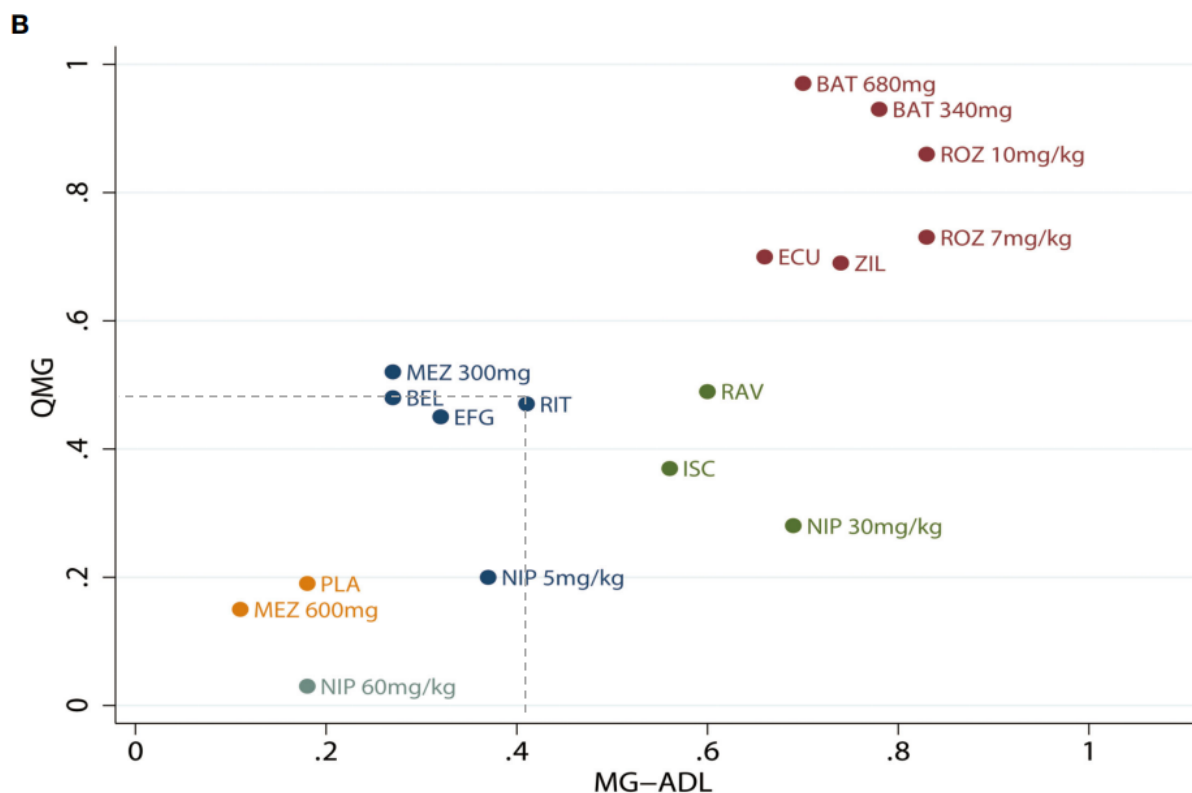
Lek	MG-ADL	QMG	MGC
	Miejsce w rankingu wg SUCRA (%)		
rytuksymab	9 (-)	10 (-)	(-)
belimumab	12 (-)	9 (-)	(-)
rozanoliksyzumab 7mg	1 (83)	4 (-)	(-)
rozanoliksyzumab 10mg	1 (83)	3 (86)	(90)
ECU	6 (-)	5 (-)	(-)
efgartigimod	11 (-)	11 (-)	(-)
batoclimab 680 mg	4 (-)	1 (97)	(-)

batoclimab 340 mg	2 (78)	2 (93)	(-)
zilucoplan	3 (74)	6 (-)	(-)
mezagitamab 300mg	13 (-)	7 (-)	(-)
mezagitamab 600mg	16 (11)	16 (-)	(3)
nipocalimab 5mg/kg	10 (-)	14 (-)	(-)
nipocalimab 30mg/kg	5 (-)	13 (-)	(-)
nipocalimab 60mg/kg	15 (18)	17 (3)	(-)
rawulizumab	7 (-)	8 (-)	(-)
ISC	8 (-)	12 (-)	(-)
placebo	14 (18)	15 (-)	(-)

W wynikach rankingu SUCRA w metaanalizie Chen 2023 nie wymieniono miejsca w rankingu zajmowanego przez terapię rytuksymabem. Dane opublikowane w Chen 2023 dotyczyły jedynie terapii najbardziej i najmniej efektywnych wg rankingu.

Rytuksymab zajął 10 miejsce wg rankingu SUCRA w punkcie końcowym QMG oraz 9 miejsce w punkcie końcowym MG-ADL.

Poniżej przedstawiono wykres na którym umieszczono poszczególne interwencje wg pozycji w rankingu wg OMG i MG-ADL.



Rysunek 6. Wyniki SUCRA dla punktów końcowych MG-ADL i QMG (Chen 2023)

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w ramach dwóch z odnalezionych metaanaliz: Ma 2024 oraz Chen 2023. Autorzy badań przeprowadzili ranking SUCRA dla zdarzeń niepożądanych.

Metaanaliza Ma 2024

Metaanaliza zdarzeń niepożądanych obejmowała 13 badań z 10 terapiami.

Najniższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych wg rankingu SUCRA miał batoklimab (0,97) oraz belimumab (0,75).

Na końcu rankingu wg SUCRA znalazł się rytuksymab (0,19) oraz zilucoplan (0,21), co wskazuje, że prawdopodobnie terapie te miały większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych niż pozostałe formy leczenia porównywane w analizie.

Tabela 16. Wyniki bezpieczeństwa: ranking wg SUCRA (Ma 2024)

Lek	Miejsce w rankingu wg SUCRA (prawdopodobieństwo)
	AE ogółem
rytuksymab	9 (0,19)
batoklimab	1 (0,97)
belimumab	2 (0,75)
CFZ533	4 (0,60)
ekulizumab	5 (0,52)
efgartigimod	3 (0,66)
nipocalimab	7 (0,32)
placebo	5 (0,52)
rawulizumab	7 (0,32)
rozanoliksizumab	6 (0,43)
zilucoplan	8 (0,21)

Metaanaliza Chen 2023

Metaanaliza zdarzeń niepożądanych obejmowała 11 badań z 15 terapiami.

Według rankingu zdarzeń niepożądanych ogółem wg SUCRA, belimumab zajął pierwsze miejsce (89,8%), podczas gdy mezagitamab w dawce 300 mg zajął ostatnie miejsce (15,4%).

Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej zgłaszano ból głowy, biegunkę i nudności.

Według rankingu SUCRA belimumab zajął pierwsze miejsce pod względem bólu głowy (89%) i biegunki (89%), podczas gdy efgartigimod zajął pierwsze miejsce pod względem nudności (71%).

Pozostałe miejsca w rankingu zostały dopasowane przy pomocy rys. 7 w którym zestawiono wyniki wg SUCRA dla bezpieczeństwa oraz skuteczności

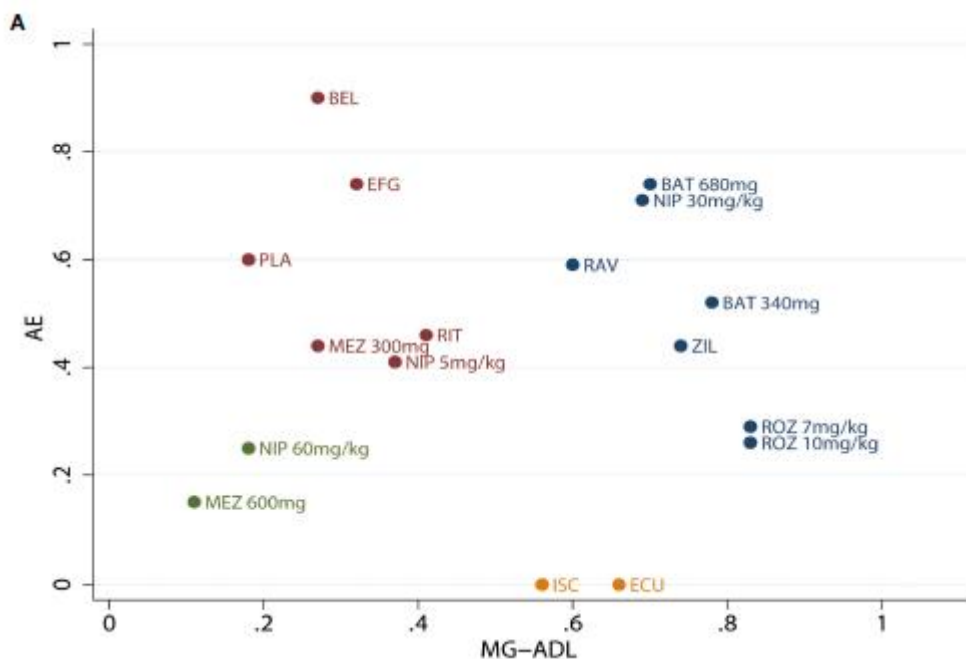
Tabela 17. Wyniki bezpieczeństwa: ranking wg SUCRA (Chen 2023)

Lek	Miejsce w rankingu wg SUCRA (%)
	AE ogółem
rytuksymab	8 (-)
belimumab	1 (89,8)
efgartigimod	2 (-)
rozanoliksyzumab 7mg	12 (-)
rozanoliksyzumab 10mg	13 (-)
batoclimab 680 mg	3 (-)
batoclimab 340 mg	7 (-)
zilucoplan	10 (-)
mezagitamab 600mg	15 (15,4)
mezagitamab 300mg	9 (-)
nipocalimab 5mg/kg	11 (-)
nipocalimab 30mg/kg	4 (-)
nipocalimab 60mg/kg	14 (-)
rawulizumab	6 (-)
placebo	5 (-)

W wynikach rankingu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych w metaanalizie Chen 2023 nie wymieniono miejsca w rankingu zajmowanego przez terapię rytuksymabem. Dane opublikowane w Chen 2023 dotyczyły jedynie

terapii o największym i najmniejszym prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wyłącznie największym prawdopodobieństwie.

Poniżej przedstawiono wykres na którym umieszczono poszczególne interwencje wg pozycji w rankingu wg działań niepożądanych i skuteczności (MG-ADL).



Rysunek 7. Zestawienie wyników wg SUCRA dla bezpieczeństwa oraz skuteczności (Chen 2023)

7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL/EMA

Analitycy Agencji w dniu 12 lutego 2024 r. przeprowadzili wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) oraz Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera aktualnej na dzień zakończenia prac

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL MabThera (ostatnia aktualizacja: 29.11.2023 r.)

Pacjenci z NHL i PBL

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- infekcje,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML)

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu MabThera były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych

z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu MabThera, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

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

8.1. Aktualne wydatki

Tabela 18. Rozliczone wartości świadczeń sprawozdanych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 G70.0 w latach 2014-2023

Świadczenia	Rok									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Ogółem	16 830 086	20 001 379	18 674 562	20 776 912	23 252 010	25 383 405	23 348 181	27 241 819	41 634 343	24 768 770
PL B.67	-	2 122 436	6 002 000	6 631 562	7 214 976	8 068 610	9 775 934	9 228 599	12 122 556	8 037 112
Plazmafereza lecnicza	1 274 559	1 930 312	1 599 220	2 799 127	2 799 127	2 296 566	1 946 592	2 714 468	4 050 510	1 677 252

* - dane za okres 2023-01 do 2023-06

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie kosztów stosowania rytuksymabu w leczeniu miastonii rzekomoporaźnej. Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wyniki przedstawiono jako roczny koszt leczenia ocenianej populacji. Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.3.2.).

8.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Wielkość populacji oszacowano na podstawie ilości pacjentów u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G70.0. W wariancie minimalnym wielkość populacji przyjęto zgodnie z opinią eksperta (dr. Klimiec-Moskal) – 5% z 905 pacjentów rocznie. W wariancie maksymalnym przyjęto liczbę pacjentów których leczono w programie B.67. lub sprawozdano plazmaferezę lecniczą w 2022 roku.

Tabela 19. Indywidualne numery PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 G70.0 w latach 2014-2023

Świadczenia	Rok									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Ogółem	2759	3037	3166	3222	3378	3749	3539	4283	5053	3961
PL B.67	-	77	189	194	179	172	200	187	210	163
Plazmafereza lecnicza	81	95	96	133	139	123	99	113	138	55
PL B.67 lub Plazmafereza lecnicza	81	156	266	296	297	279	273	280	316	206

* - dane za okres 2023-01 do 2023-06

Tabela 20. Prognozowana wielkość populacji docelowej

Wariant	
Minimalny	Maksymalny
45	316

Koszty

Koszt rytuksymabu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w listopadzie 2023 roku zgodnie z Komunikatem DGL (Komunikat DGL 2023).

Dawkowanie przyjęto zgodnie z proponowanym programem lekowym. Ze względu na to że możliwe są dwa schematy dawkowania, wyznaczono minimalną i maksymalną roczną dawkę, przyjmując powierzchnię ciała równą 1,79 m².

Koszt podania leku określono jako koszt hospitalizacji lub hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Koszty diagnostyki w programie określono na podstawie wyceny diagnostyki w programie Leczenie Immunoglobulinami chorób neurologicznych.

Tabela 21. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała	1,79 m ²	Sacco 2010
Dawkowanie	<p><u>Leczenie inicjujące:</u> Maksymalna dawka rytuksymabu (<i>i.v.</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 375 mg/m² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Maksymalna dawka rytuksymabu (<i>i.v.</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 375 mg/m² <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 500 mg <p>podawane w odstępach minimum 6 miesięcy</p>	Proponowany Program Lekowy
Roczna dawka	Minimum: 2000 mg / pacjenta Maximum: 3356,25 mg / pacjenta	-
Koszt za 1 mg rytuksymabu	3,49 PLN	Średni koszt rozliczenia substancji w listopadzie 2023 r.
Koszt podania	486,72 PLN	Hospitalizacja / Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programi Komunikat NFZ 7/2024/DGL
Koszt diagnostyki	1406,08	Diagnostyka w programie leczenia immunoglobulinami chorób neurologicznych Komunikat NFZ 7/2024/DGL

8.2.1. Wyniki

Prognozowany wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet. Perspektywa NFZ

Koszty	Wynik z perspektywy NFZ (PLN)	
	Minimalny	Maksymalny
Rytuksymabu	314 453	3 705 569
Podania i diagnostyki	107 078	1 213 339
Łącznie	421 532	4 918 908

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji wyniesie od 422 tys. zł do maksymalnie 4,919 mln zł.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 23. Uwagi do proponowanego programu lekowego wg ankietowanej ekspertki klinicznej

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	Kryteria odpowiadają najnowszym zaleceniom
Czas leczenia w programie	W literaturze brak jest jednoznacznych zaleceń co do czasu trwania leczenia. Decyzję podejmuje lekarz na podstawie odpowiedzi klinicznej pacjenta. Kryteria odpowiadają ogólnie przyjętej praktyce klinicznej.
Kryteria wyłączenia z programu	Kryteria odpowiadają ogólnie przyjętej praktyce klinicznej. Brak jednoznacznych zaleceń w literaturze
Dawkowanie	W dostępnej literaturze i zaleceniach nie wskazano jednoznacznie schematu dawkowania. Sugerowane jest leczenie początkowe w dawce 375 mg/m ² podawanej co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawce po 1000 mg w odstępie 2 tygodni. Leczenie podtrzymujące może, ale NIE MUSI odbywać się w dawce zredukowanej np. 500 mg lub 375 mg/m ² (Wiendl, H. 2023. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 16, 17562864231213240). Najczęściej podanie dawki zredukowanej umożliwia podtrzymanie osiągniętej poprawy. Możliwa jest jednak sytuacja, kiedy po początkowej poprawie nastąpi pogorszenie wymagające podania ponownie maksymalnej dawki rytuksumabu – jak w leczeniu inicjującym. Aktualnie proponowany schemat dawkowania nie uwzględnia takiej sytuacji. Dlatego uważam, że w programie lekowym powinna być możliwość ponownego podania dawki inicjującej u uzasadnionych przypadkach tj. 375 mg/m ² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki po 1000 mg w odstępie 2 tygodni.
Badania przy kwalifikacji	Zgodne z ogólną praktyką kliniczną.
Monitorowanie leczenia	Zgodne z ogólną praktyką kliniczną.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	Zgodne z ogólną praktyką kliniczną.

W piśmie zlecającym (znak PLR2.4506.2.2024.4.JW) zawarto prośbę o odniesienie się do kwestii dawkowania rytuksymabu z związku z pojawiającymi się wątpliwościami zgłoszonymi przez Konsultanta Krajowego.

Zgodnie z przesłaną opinią dr n. med. Elżbiety Klimiec-Moskal, ankietowej przez Agencję ekspertki klinicznej, „W dostępnej literaturze i zaleceniach nie wskazano jednoznacznie schematu dawkowania. Sugerowane jest leczenie początkowe w dawce 375 mg/m² podawanej co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawce po 1000 mg w odstępie 2 tygodni. Leczenie podtrzymujące może, ale NIE MUSI odbywać się w dawce zredukowanej np. 500 mg lub 375 mg/m² ¹. Najczęściej podanie dawki zredukowanej umożliwia podtrzymanie osiągniętej poprawy. Możliwa jest jednak sytuacja, kiedy po początkowej poprawie nastąpi pogorszenie wymagające podania ponownie maksymalnej dawki rytuksumabu – jak w leczeniu inicjującym. Aktualnie proponowany schemat dawkowania nie uwzględnia takiej sytuacji. Dlatego uważam, że w programie lekowym powinna być możliwość ponownego podania dawki inicjującej u uzasadnionych przypadkach tj. 375 mg/m² podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki po 1000 mg w odstępie 2 tygodni.”

W badaniach przedstawiających porównanie rytuksymab vs placebo w ocenianej populacji (badania RINOMAX oraz BeatMG) wykorzystano następujące dawkowanie rytuksymabu:

- Badanie RINOMAX: pojedyncza infuzja w dawce 500 mg;
- Badanie BeatMG: dwa 4-tygodniowe cykle z tygodniową dawką 375mg/m² w odstępie półrocznym.

W badaniach obserwacyjnych oceniających rytuksymab u pacjentów z MG (zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie Vesperinas-Castro 2023) wykorzystano następujące dawkowania rytuksymabu:

- Nelke et al./Landon-Cardinal et. al.: 1 g x 2 tyg.;
- Li et. al.: dawkowanie na podstawie początkowej wartości CD19 i repopulacji;
- Fatehi et al.: 1 g x 2 tygodnie i ponowne infuzje co 6 miesięcy;
- Zhou et al.: 600 mg w pojedynczej infuzji;

¹ Wiendl, Heinz et al. “Guideline for the management of myasthenic syndromes.” *Therapeutic advances in neurological disorders* vol. 16 17562864231213240. 26 Dec. 2023, doi:10.1177/17562864231213240

- Doughty et al./Roda et al./Cortes-Vicente et al./Afanasiev et. al./Collongues et al.: 375 mg/m² × 4 tygodnie lub 1 g × 2 tygodnie;
- Litchman et al./Hehir et. al./Robeson et. al./Maddison et al./Diaz-Manera et. al.: 375 mg/m² × 4 tygodnie;
- Choi et al./Topakian et al.: 375 mg/m² × 2 tygodnie;
- Lu et al.: 600 mg co 6 miesięcy;
- Beecher et al.: 375 mg/m² × 4 tygodnie + dwie reinfuzje 750 mg w ciągu 2 miesięcy;
- Blum et al.: 500 mg × 2 tygodnie.

Podsumowując, w nawiązaniu do szeregu różnych schematów dawkowania rytuksymabu zastosowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w badaniach RINOMAX (Piehl 2022) oraz BeatMG (Nowak 2021), a także opierając się na opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, nie można jednoznacznie wskazać optymalnego schematu dawkowania rytuksymabu. W literaturze brak jest jednoznacznych zaleceń odnośnie odpowiedniej dawki rytuksymabu, czy podziału na schemat leczenia inicjujący oraz podtrzymujący. W odnalezionych wytycznych klinicznych również nie wskazano zalecanego sposobu dawkowania. Dr n. med. Elżbieta Klimiec-Moskal wskazuje, że leczenie podtrzymujące może, ale nie musi odbywać się w dawce zredukowanej, oraz, iż możliwa jest sytuacja, kiedy po początkowej poprawie nastąpi pogorszenie wymagające podania ponownie maksymalnej dawki rytuksymabu – jak w leczeniu inicjującym. Ekspertka uważa, że w programie lekowym powinna być możliwość ponownego podania dawki inicjującej u uzasadnionych przypadkach. Aktualnie proponowany schemat dawkowania w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” nie uwzględnia sytuacji modyfikacji dawki rytuksymabu.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 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.), w związku z 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 z dnia 26.01.2024 r. znak PLR2.4506.2.2024.4.JW, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- rytuksymab (*i.v.*)

w wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia, w ramach programu lekowego. Dodatkowo w piśmie zlecającym zawarto prośbę o odniesienie się do kwestii dawkowania rytuksymabu z związku z pojawiającymi się wątpliwościami zgłoszonymi przez Konsultanta Krajowego. W projekcie planowanego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)” założono leczenie inicjujące oraz leczenie podtrzymujące w zredukowanej dawce. Ocena Agencji ma również odnosić się do kwestii możliwości stosowania dawki inicjującej w leczeniu podtrzymującym.

Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczenie 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. w ocenianym wskazaniu refundowane są: **prednizon**, **pirydostygmina** oraz **takrolimus** w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Ponadto 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) dostępne są **immunoglobuliny** w leczeniu miastenii. Z kolei w ramach programu B.121. Leczenie amifamprydyną pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1) refundowana jest **amifamprydyna**.

Analiza skuteczności

Analizę skuteczności oparto o wyniki trzech przeglądów systematycznych z metaanalizami: Ma 2024, Sacca 2023 oraz Chen 2023.

Wyniki porównania rytuksymabu z placebo były zdaniem analityków spójne między metaanalizami. W metaanalizie parami (BeatMG, RINOMAX) przeprowadzonej w Sacca 2023 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między rytuksymabem a placebo w zakresie punktów końcowych MG-ADL, QMG, MGC, mGQoL-5.

W przeglądzie Ma 2024 przedstawiono dodatkowo porównanie RYT vs PLC w punkcie końcowym QMGS i również nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między rytuksymabem a placebo w tym zakresie.

W rankingach wg SUCRA przeprowadzonych we wszystkich włączonych przeglądach systematycznych rytuksymab znajdował się na niskiej pozycji:

- Ma 2024: terapia rytuksymabem w rankingu wg. SUCRA dla QMGS osiągnęła 6 miejsce w porównaniu z pozostałymi terapiami;
- Chen 2023: rytuksymab zajął 10 miejsce wg rankingu SUCRA w punkcie końcowym QMG oraz 9 miejsce w punkcie końcowym MG-ADL;
- Sacca 2023: terapia rytuksymabem zarówno w rankingu wg. SUCRA dla MG-ADL (7 miejsce) jak i QMG (7 miejsce) osiągnęła jedno z najniższych miejsc w porównaniu z pozostałymi terapiami.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w postaci rankingu wg SUCRA w ramach dwóch z odnalezionych metaanaliz: Ma 2024 oraz Chen 2023.

W metaanalizie Ma 2024 terapia rytuksymabem znalazła się na ostatniej pozycji wg rankingu SUCRA z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,19. Oznacza to, że terapia rytuksymabem wykazywała najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pozostałymi terapiami uwzględnionymi w przeglądzie.

W wynikach rankingu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych w metaanalizie Chen 2023 nie wymieniono miejsca w rankingu zajmowanego przez terapię rytuksymabem. Dane opublikowane w Chen 2023 dotyczyły jedynie terapii o największym i najmniejszym prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wyłącznie największym prawdopodobieństwie. Jednak zgodnie z przedstawionym w przeglądzie wykresem terapia rytuksymabem zajęła 8 pozycję wg rankingu SUCRA.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono pięć dokumentów: wytyczne niemieckie (GNS 2023), międzynarodowy konsensus (Konsensus Ekspertów 2021), brytyjskie (ABN 2015 z aktualizacją z 2018 roku) oraz dwie publikacje niestanowiące stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe (NORD 2022 i UpToDate 2022). W dokumentach przedstawiono zalecenia dotyczące postaci uogólnionej miastonii oraz innych postaci lub wyłącznie miastonii uogólnionej.

We wszystkich pracach zaleca się stosowanie inhibitorów cholinoesterazy (AChEI), przede wszystkim pirydostygminy, jako leczenie pierwszej linii w przypadku leczenia objawowego i immunosupresyjnego w MG (ang. myasthenia gravis). W najnowszych wytycznych (GNS 2023) zaznaczono, że w przypadku nieskuteczności pirydostygminy można zastosować ambenonium, neostygminę lub dystygminę. U pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (zapisywane czasem jako glikokortykoidy) (GKS). Jako podstawowy preparat wytyczne wskazują prednizon. We wszystkich dokumentach jako następną terapię wskazuje się azatioprynę. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć leczenie immunoglobulinami dożylnymi (ang. IV immunoglobulin, IVIg) wraz z oczyszczaniem osocza (plazmaferezą), mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną A, takrolimusem lub metotreksatem. W najnowszych wytycznych Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego z 2023 roku wskazano, iż w indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AHSCT), bortezomib i cyklofosfamid. W przypadku aktywnej choroby i/lub odpornej na leczenie (GNS 2023) lub jako terapię kolejnej linii (Konsensus Ekspertów 2022, ABN 2015) zaleca się szereg terapii, takie jak: inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab) lub modulatory FcRn (efgartigimod) ± tymektomię (operację usunięcia grasicy) oraz **przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab)**. Rytuksymab jest wymieniany jako terapia pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK (MUSK-Ab positive). W wytycznych NORD 2022 oraz UpToDate 2022 nie wymieniono rytuksymabu wśród terapii leczenia miastonii, niemniej wspomniano o zastosowaniu immunoterapii, do której rytuksymab zalicza się. We dokumentach wskazuje się, że zastosowanie rytuksymabu będzie wiązało się z podaniem go we wskazaniu pozarejestacyjnym.

W najnowszych wytycznych, GNS 2023, terapię stosowane w miastonii podzielono zgodnie z wynikiem badania immunologicznego – u pacjentów z miastenią można rozpoznać przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab positive) lub przeciwciała skierowane przeciwko mięśnioskowej kinazie tyrozyny (MusK-AB positive).

W przypadku rekomendacji refundacyjnych, w wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną walijską rekomendację (AWTTC 2023) oraz neutralną kanadyjską rekomendację (CADTH 2021).

W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z miastenią, oraz że tradycyjne niesteroidowe terapie immunosupresyjne nie zawsze są skuteczne i mogą wiązać się ze

znaczącymi działaniami niepożądanymi. Zaznacza się, że stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie ścieżki klinicznej MG o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję leczenia dla pacjentów i ograniczyć stosowanie długoterminowych steroidów, a także może eliminować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych. Rekomendację pozytywną wydano w dwóch wskazaniach: leczenie uzupełniające pierwszego rzutu uogólnionej miastonii u dorosłych oraz czwarta lub późniejsza opcja leczenia odpornej na leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych.

W dokumencie wydanym przez kanadyjską Agencję CADTH 2021 podano, iż dowody niskiej jakości sugerują, że leczenie rytuksymabem może wiązać się z poprawą stanu klinicznego, stosowaniem równoczesnych terapii immunomodulacyjnych, jakością życia i różnymi parametrami laboratoryjnymi u pacjentów z miastenią w porównaniu z stanem przed leczeniem. Jednakże znaczne ograniczenia metodologiczne zawartej literatury ograniczają wykorzystanie tych wyników do podejmowania decyzji klinicznych i refundacyjnych.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z oszacowaniami wielkość rocznej populacji chorych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną leczonych rytuksymabem może wynieść od 45 do 316 pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji wyniesie od 422 tys. zł do maksymalnie 4,919 mln zł.

11. Źródła

Badania pierwotne	
Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872
Ma 2024	Ma, Y., Nie, X., Zhu, G. et al. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>CNS Drugs</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s40263-024-01062-7
RINOMAX	Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Håkansson I, Johansson R, Jons D, Kmezic I, Lindberg C, Lindh J, Lundin F, Nygren I, Punga AR, Press R, Samuelsson K, Sundström P, Wickberg O, Brauner S, Frisell T. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2022 Nov 1;79(11):1105-1112. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887
BeatMG	Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, Wolfe GI, Burns TM, Freimer ML, Nations S, Granit V, Smith AG, Richman DP, Ciafaloni E, Al-Lozi MT, Sams LA, Quan D, Ubogu E, Pearson B, Sharma A, Yankey JW, Uribe L, Shy M, Amato AA, Conwit R, O'Connor KC, Hafler DA, Cudkowicz ME, Barohn RJ; NeuroNEXT NN103 BeatMG Study Team. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. <i>Neurology.</i> 2022 Jan 25;98(4):e376-e389. doi: 10.1212/WNL.00000000000013121
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ABN 2015	Sussman, J., Farrugia, M. E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M. I., & Hilton-Jones, D. (2015). Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. <i>Practical neurology</i> , 15(3), 199–206. https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001126
ABN 2018	Sussman, J., Farrugia, M. E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M. I., & Hilton-Jones, D. (2018). The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> , 1412(1), 166–169. https://doi.org/10.1111/nyas.13503
AWTTC 2023	One Wales Interim Decision with rationale and start stop criteria. Rituximab for generalised myasthenia gravis in adults. OW12. https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/one-wales-rituximab-for-myasthenia-gravis-ow12/ [dostęp: 12.02.2024 r.]
CADTH 2021	Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update. https://www.cadth.ca/rituximab-treatment-myasthenia-gravis-2021-update [dostęp: 12.02.2024 r.]
GNS 2023	Wiendl, H., Abicht, A., Chan, A., Della Marina, A., Hagenacker, T., Hekmat, K., Hoffmann, S., Hoffmann, H. S., Jander, S., Keller, C., Marx, A., Melms, A., Melzer, N., Müller-Felber, W., Pawlitzki, M., Rückert, J. C., Schneider-Gold, C., Schoser, B., Schreiner, B., Schroeter, M., ... Meisel, A. (2023). Guideline for the management of myasthenic syndromes. <i>Therapeutic advances in neurological disorders</i> , 16, 17562864231213240. https://doi.org/10.1177/17562864231213240
Konsensus Ekspertów 2021	Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N. L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., & Verschuuren, J. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. <i>Neurology</i> , 96(3), 114–122. https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011124
NORD 2022	National Organization for Rare Disorders. Myasthenia Gravis. Last updated: January 10, 2022 https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/#therapies [dostęp: 12.02.2024 r.]
UpToDate 2022	Bird S, Shefner J, Goddeau R. UpToDate. Overview of the treatment of myasthenia gravis https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis [dostęp: 12.02.2024 r.]
Pozostałe publikacje	
Bougioukas 2021	Bougioukas KI, Vounzoulaki E, Mantsiou CD, Savvides ED, Karakosta C, Diakonidis T, et al. Methods for depicting overlap in overviews of systematic reviews: An introduction to static tabular and graphical displays. <i>J Clin Epidemiol</i> 2021;132:34–45. doi: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.004 .
Pieper 2013	Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EA, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2014 Apr;67(4):368-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.007. PMID: 24581293.
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera (ostatnia aktualizacja 29.11.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie 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.
Vesperinas-Castro 2023	Vesperinas-Castro A, Cortés-Vicente E. Rituximab treatment in myasthenia gravis. <i>Front Neurol.</i> 2023 Oct 2;14:1275533. doi: 10.3389/fneur.2023

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 06.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#3 and #8, Most Recent, ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[Title/Abstract]) AND ("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR "myasthenia"[Title/Abstract] AND "gravis"[Title/Abstract])	323
#8	#4 or #7, Most Recent, "myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[Title/Abstract] AND "gravis"[Title/Abstract])	21,207
#7	#5 and #6, Most Recent, "myasthenia"[Title/Abstract] AND "gravis"[Title/Abstract]	17,145
#6	gravis[tiab], Most Recent, "gravis"[Title/Abstract]	17,610
#5	myasthenia[tiab], Most Recent, "myasthenia"[Title/Abstract]	18,834
#4	myasthenia gravis[mesh], Most Recent, "myasthenia gravis"[MeSH Terms]	17,167
#3	#1 or #2, Most Recent, "rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[Title/Abstract]	31,857
#2	rituximab[tiab], Most Recent, "rituximab"[Title/Abstract]	28,225
#1	rituximab[mesh], Most Recent, "rituximab"[MeSH Terms]	19,216

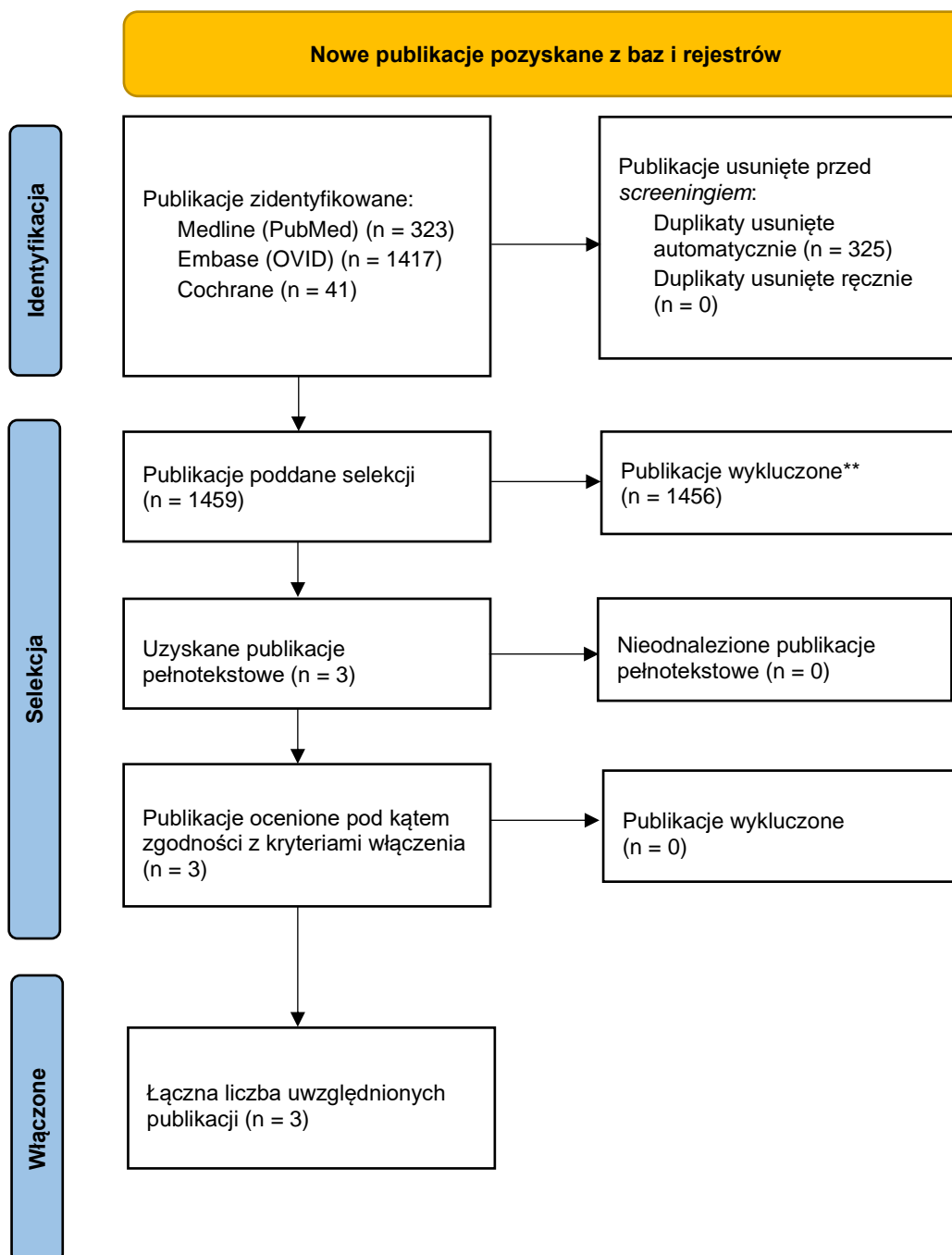
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 06.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp rituximab/	112587
#2	rituximab.ab,kw,ti.	64534
#3	1 or 2	116585
#4	exp myasthenia gravis/	22783
#5	myasthenia.ab,kw,ti.	19759
#6	gravis.ab,kw,ti.	18599
#7	5 and 6	18166
#8	4 or 7	24336
#9	3 and 8	1417

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 06.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	rituximab	6077
#2	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1958
#3	#1 OR #2	6077
#4	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	335
#5	myasthenia	1004
#6	gravis	1097
#7	#5 AND #6	931
#8	#4 OR #7	944
#9	#3 AND #8	41

12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



12.3. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 27. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu miastenia w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	13,91
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,62
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach	ryczałt	9,75

						innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,06
Pyridostigmini bromidum	Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	150 szt.	05909991014421	188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	Miastenia	-	ryczałt	5,33
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,83

Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	4,13
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji	ryczałt	3,20

						cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę		
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę;	ryczałt	3,20

						toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę		
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,70
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,59
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne -	Stan po przeszczepie narządu	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku	ryczałt	3,66

				inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	unaczynionego bądź szpiku	nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę		
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909991148713	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,83
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,20
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego								
Amifampridinum	Firdapse, tabl., 10 mg	100 szt.	05055956400706	1227.0, Amifamprydyna	B.121	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990797868	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990797875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0

Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990869572	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990869657	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990869541	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990425143	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990425174	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	05909990425181	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990425150	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	05909990782208	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990425167	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990725793	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990725809	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0

Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990725823	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990725786	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	05909990049875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	05909990049882	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	05909990049851	1066.0, Immunoglobulinum humanum	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	–	bezpłatny	0