



## **Vyvgart (efgartigimod alfa)**

we wskazaniu:

leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 31/2023

Data ukończenia: 15.03.2023

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AChR</b>	Receptor acetylocholinowy
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>ChE</b>	Cholinoesteraza
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	GI kokortykosteroidoterapia
<b>gMG</b>	Uogólniona miastenia rzekomoporażna
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
<b>MG</b>	Miastenia uogólniona (ang. myasthenia gravis)
<b>MGFA</b>	Myasthenia Gravis Foundation of America
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>QMG</b>	Skala ilościowa oceny miastonii (Quantitative Myasthenia Gravis)
<b>MG-ADL</b>	skala Miastenia rzekomoporażna - specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living)
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niesprawnością (disability adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

# SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów .....	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	6
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Ocena populacji docelowej .....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
2. PRZEDMIOT ANALIZY .....	9
2.1. Informacje podstawowe .....	9
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania .....	10
2.2.2. Diagnostyka.....	10
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej .....	16
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
Rytuksymab .....	18
Metotreksat .....	18
Ekulizumab.....	18
Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (immune checkpoints – ICP) .....	18
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	24
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	25
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	28
3.6 Horizon scanning.....	30
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	34
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	34
4.1.1. Opis metodyki.....	34
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	34
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	34
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	35
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	35

5.2	Opis badań .....	36
5.2.1	Opracowania wtórne .....	36
5.2.1	Opracowania pierwotne .....	36
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	38
5.4	Ocena jakości badań.....	39
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	39
5.4.2.	Opis komparatora .....	40
5.4.3.	Opis punktów końcowych .....	40
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	41
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	41
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	41
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	42
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	43
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	43
6.1.1	Opracowania wtórne .....	43
6.1.2	Opracowania pierwotne .....	43
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	49
6.2.1	Opracowania wtórne .....	49
6.2.2	Opracowania pierwotne .....	49
6.2.3	Dodatkowe informacje z ChPL.....	50
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	51
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	52
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	52
7.1.1.	Założenia ogólne.....	52
7.1.2.	Założenia dotyczące odpowiedzi na leczenie i efektów klinicznych .....	52
7.1.3.	Założenia dotyczące kosztów leczenia.....	53
7.2.	Model farmakoekonomiczny .....	53
7.2.1.	Struktura modelu .....	53
7.2.1.	Jakość życia .....	54
7.2.1.	Zestawienie parametrów i danych wejściowych .....	54
7.2.2.	Koszt efgartigimodu alfa.....	56
7.2.2.	Koszt leczenia standardowego .....	56
7.2.3.	Wyniki .....	57
7.2.2.	Ograniczenia analizy .....	57
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	58
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	59
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	61

8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....	62
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	62
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	62
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	62
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	62
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	62
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	62
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....	63
9.1.	Populacja docelowa .....	63
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	63
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	63
10.	PIŚMIENNICTWO .....	65
	WYKAZ TABEL .....	67
	WYKAZ WYKRESÓW .....	67
	ZAŁĄCZNIKI .....	68
	Załącznik nr 1 Strategia wyszukiwania .....	68
	Załącznik nr 2 Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu miastenia .....	69
	Załącznik nr 3 Wyciąg z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu miastenia .....	76

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) jest wskazany w leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
- Grupa ATC: L04AA58, tj. leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
- Objętość podawanego efgartigimodu alfa w zalecanej dawce zależy do masy ciała pacjenta. Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała.
- Preparat podawany jest w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.
- Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Vyvgart jest lekiem stosowanym w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią, których układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko białku zwanemu receptorem acetylocholino, zlokalizowanym na komórkach mięśniowych. Lek podaje się razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu miastenii. Lek uzyskał status leku sierociego.
- Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalityca*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MUSK). U około dwóch trzecich pacjentów pierwszym objawem jest osłabienie zewnętrznych mięśni oka. U około 15% pacjentów objawy pozostają ograniczone do zewnętrznych mięśni gałki ocznej (myasthenia gravis). Jednak u ponad 80% pacjentów objawy nasilają się w ciągu 2 lat, obejmując inne mięśnie opuszkowe oraz mięśnie kończyn (uogólnione MG). Uogólnione osłabienie mięśni prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu, a także do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia. Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej, potencjalnie zagrażający życiu. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.
- W leczeniu miastenii terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta. Jako opcje leczenia wytyczne wskazują: pyridostyginę jako lek pierwszego rzutu, oprócz niej używane są również: neostygmina, ambenonium. Następnie do terapii wprowadza się leki immunosupresyjne (kortykosteroidy), a gdy nie przynosi to efektów dożylnie podaje się immunoglobuliny (IVIg) lub plazmaferezę. Tymektomia jest również wskazywana jako opcja leczenia.
- Ekspert kliniczny jako opcje terapeutyczne w leczeniu miastenii finansowane w Polsce wskazał na leki objawowe (acetylocholinesterazy - bromek pirydostrygminy (Mestinon) oraz leki immunosupresyjne (sterydy np. prednizon oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, takrolimus). W przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne - dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza (PLEX).
- Zdaniem eksperta klinicznego największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów.
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 21 877 (17 390,4 - 27 135,7); kobiety: 12 047,2 (7 660,2 – 12 384,9); mężczyźni: 9 829,8 (9 507,0 - 15 050,9). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 21 877,0 17 390,4 – 27 135,7); kobiety: 9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9); mężczyźni: 12 047,2 (9 507,0 – 15 050,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 11 235,9 (9 588,9 - 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 - 5 434,2); mężczyźni:

6 847,1 (5 576,9 - 8 408,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 11 235,9 (9 588,9 – 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2); mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7). Waga niesprawności została określona na 0,296 (0.198-0.414). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych zaburzeń neurologicznych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Vyvgart.

- Eksperci kliniczni wskazali, że z ocenianej technologii będą mogli skorzystać pacjenci z gMG z obecnością przeciwciał anty-AGhR:
  - którzy nie osiągnęli zadawalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia objawowego oraz leczenia immunosupresyjnego;
  - z niezadawalającą kontrolą objawów po zastosowaniu leków immunosupresyjnych, którzy mają istotne przeciwwskazania do leków steroidowych, a nasilenie objawów jest na tyle duże, że pacjenci nie mogą bez zastosowania innych interwencji czekać kilku lub kilkunastu miesięcy na efekt działania niesteroidowych leków immunosupresyjnych.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Lek Vyvgart (efgartigimod alfa) może być stosowany u osób dorosłych z gMG z obecnością przeciwciał AChR. Uwzględniając kryteria włączenia do terapii lekiem Vyvgart oraz przekładając je na populację Polski dokonano odpowiednich oszacowań i określono wielkość populacji docelowej na 998 – 2 497 osób.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Vyvgart oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Odnalezionym źródłem danych był też przegląd systematyczny z metaanalizą oceniony na bardzo niską jakość wg skali AMSTAR 2.

Wątpliwości budzić może krótki czas trwania badania ADAPT i wyniki raportowane tylko dla maksymalnie 3 cykli leczenia. Niepewny jest również wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, dostępne dane nie potwierdzają utrzymywania się efektu w czasie. Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

### 1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność leczenia efgartigimodem oceniano w badaniu rejestracyjnym będącym 26 tygodniowym wielośrodkiem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło porównanie odsetka osób z odpowiedzią wg skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia między grupami badanymi, w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab.

Wykazano, że więcej pacjentów z grupy otrzymującej efgartigimod wykazywało odpowiedź MG-ADL w pierwszym cyklu (44/65) w porównaniu do grupy placebo (19/64), OR=4,95 (95%CI:[2,21–11,53], p<0,0001).

Ponadto zaobserwowano poprawę wyników w zakresie jakości życia w grupie leczonych efgartigimodem względem grupy placebo. Uczestnicy wykazywali istotną poprawę wyniku w skali MG-QOL15r, we wszystkich 5 domenach EQ-5D-5L, jak również w EQ-5D -5L VAS.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77% pacjentów w grupie otrzymującej efgartigimod oraz 84% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Do najczęstszych AE należały ból głowy, zapalenie nosogardła, nudności, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu.

W analizie uwzględniono również przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych stosowanych w miasteni rzekomoporażnej.

Zgodnie z rankingiem SUCRA największą poprawę pod względem skuteczności w zakresie wyników MG-ADL wykazał ekulizumab (SUCRA, 0,9245), następnie ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,7538) i efgartigimod (SUCRA, 0,4464), które były skuteczniejsze niż placebo. Ekulizumab (SUCRA, 0,9315) zajął również pierwsze miejsce pod

względem poprawy wyników QMG, następnie kolejno: belimumab (SUCRA, 0,6421) i efgartigimod (SUCRA, 0,5789) i ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,3031).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie występowania AE u osób leczonych którymkolwiek z czterech przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo.

Interpretując powyższe należy wziąć pod uwagę krótki czas trwania badania ADAPT. Zaraportowane dane dla jednego/dwóch cykli mogą nie odzwierciedlać dalszego trwania skuteczności leczenia. Niepewny jest również pozytywny wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie. Ponadto niejasne jest, kiedy należałoby zakończyć/przerwać leczenie po rozpoczęciu. Wątpliwości może budzić również bezpieczeństwo dawkowania częstszego niż w badaniu ADAPT (trwa badanie dotyczące różnych schematów dawkowania leku).

Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Koszt efgartigimodu alfa w horyzoncie [redacted] W tym czasie chory otrzyma średnio 1,5 cykli terapeutycznych. Koszt całkowity w ramieniu EFG+CT wyniesie [redacted] Koszt całkowity w ramieniu CT wyniesie ok. [redacted] Dodatkowo efgartigimodu alfa do standardowej terapii poprawi liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,01 w horyzoncie dwuletnim.

Z uwagi na fakt, że kolejne cykle leczenia są stosowane zgodnie z oceną kliniczną, liczba cykli może się różnić w zależności od pacjenta. Zakładając, że pacjent będzie stosować lek przez pełne dwa lata (tj. nie zostanie wykluczony w ciągu dwóch lat z programu lekowego) przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Vyvgart tj. 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie, częstotliwości cykli wynoszącej 7 tygodni (najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu) to niedyskontowane koszty efgartigimodu alfa dla pacjentów ważących 70 kg i 120 kg wyniosą odpowiednio [redacted]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji tj. HAS 2023 i G-BA 2023. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE oraz szkocki SMC.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 26 tygodni, podczas gdy terapia miastonii jest długotrwała;
- wyraźna poprawa MG-ADL i QMG po pierwszym cyklu spada w 8 tygodniu;
- ze względu na krótki czas trwania badania rejestracyjnego, niepewny jest długofalowy wpływ na jakość życia chorych z miastenią, aktualnie dostępne dane nie wskazują jednoznacznie na utrzymywanie się efektu w czasie;
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie ADAPT+);
- w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztocłonnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.



## 2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Substancja czynna</b>	Efgartigimod alfa
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Brak
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Nie dotyczy
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta. W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew.
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny.
<b>Mechanizm działania</b>	Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani a bumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodność nerwowo-mięśniową poprzez wiązanie się z AChR, kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4)
<b>Grupa ATC</b>	L04AA58
<b>Status leku sierocego</b>	Tak. Decyzja wykonawcza KE z dnia 21.03.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1992.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1992.htm</a>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2022-08-10
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	argenx BV

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyvgart. Ostatnia aktualizacja 22.11.2022 r.

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf)

## 2.2. Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- Diwodorofosforan sodu, jednowodny;
- Wodorofosforan disodowy, bezwodny;
- Chlorek sodu;
- Chlorowodorek argininy;
- Polisorbat 80.

### 2.2.2. Diagnostyka

Poniżej przedstawiono informacje odnoszące się do diagnostyki zgodne z ChPL Vyvgart.

#### 2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Stosowanie produktu leczniczego Vyvgart u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.

#### 2.2.2.2 Monitorowanie

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart należy:

- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia;
- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję (tj. w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu). W razie wystąpienia reakcji wlew należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu podawanie można wznowić, w razie potrzeby w wolniejszym tempie;
- ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby w przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych;
- podczas leczenia z wykorzystaniem produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG (Immunoglobulina G) ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

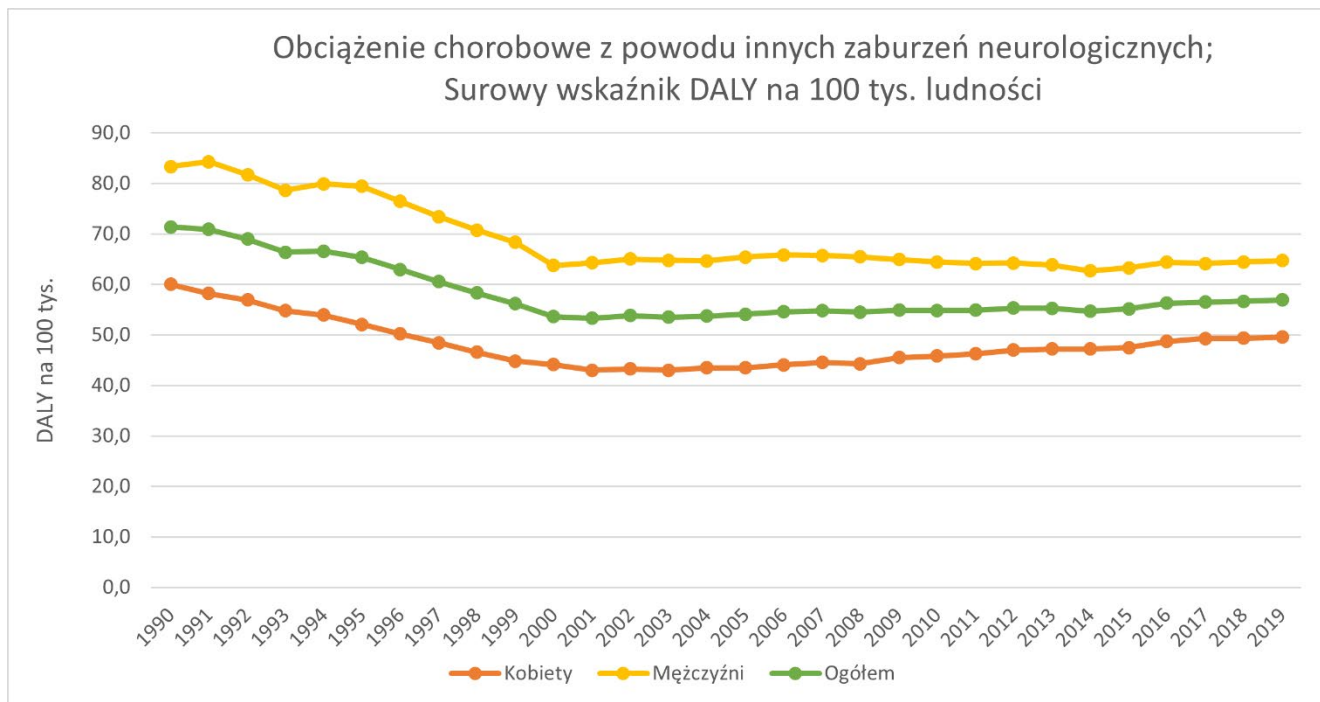
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) stosowany we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8-G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79.7). W Polsce w 2019 roku nie odnotowano nowych przypadków związanych z tą kategorią, a chorobowość wynosiła 0,63/100 000 osób u obu płci. Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 21 877,0 (17 390,4 – 27 135,7);
  - Kobiety: 9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9);
  - Mężczyźni: 12 047,2 (9 507,0 – 15 050,9);

w tym:

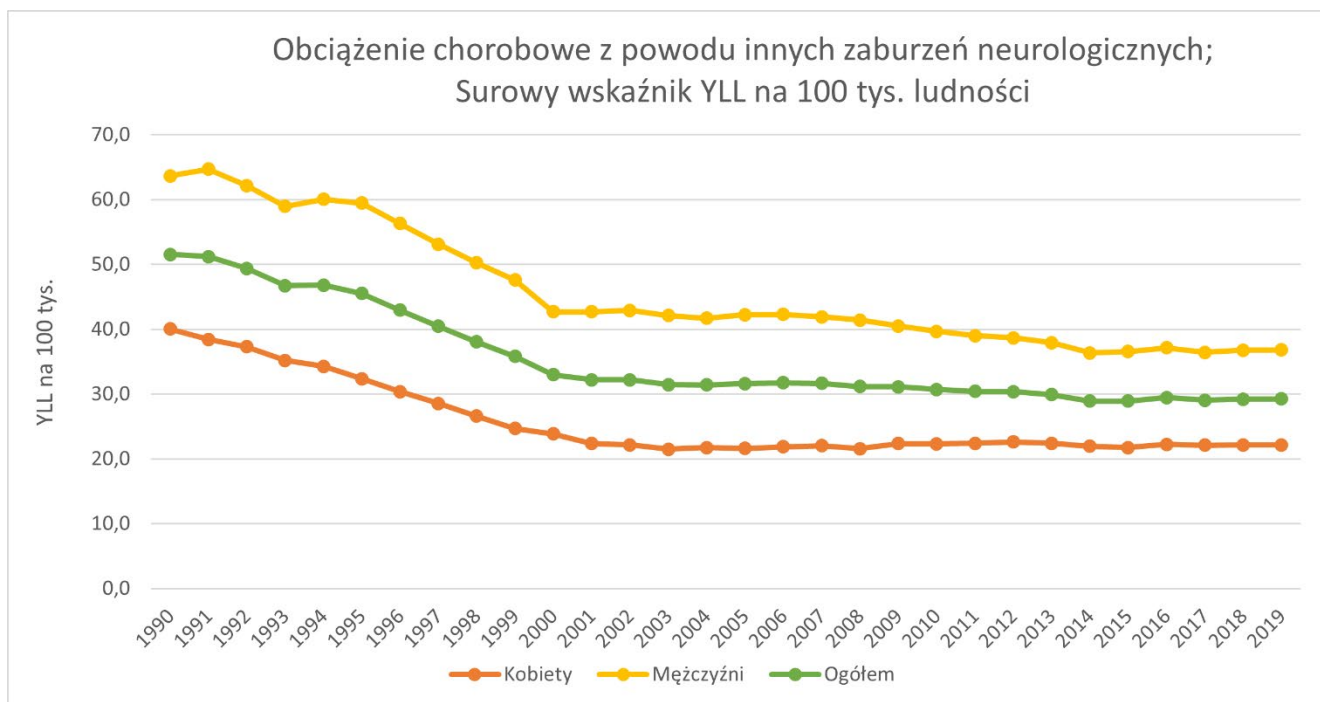
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 11 235,9 (9 588,9 – 13 130,2);
  - Kobiety: 4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2);
  - Mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7).

**Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019**



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.

**Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019**



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.

**Tabela 2. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Inne zaburzenia neurologiczne	Zespół <u>Guillain-Barré</u> z powodu innych zaburzeń neurologicznych	Pacjent jest sparaliżowany od pasa w dół, nie ma czucia ani nie może poruszać nogami; ma trudności z kontrolą potrzeb fizjologicznych. Osoba porusza się na wózku inwalidzkim.	0.296 (0.198-0.414)
Inne zaburzenia neurologiczne	Obliczanie reszt metodą Post-COMO (wskaźnik YLL/YLD; inne metody)	--	--

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z kategorią: Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8-G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79.7)**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	4 388,8	6 847,1	11 235,9
DALY	9 829,8	12 047,2	21 877,0

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 14.02.2023 r.

### 3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

**ICD-10:** G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowo

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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

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, dobrze poddająca się leczeniu;

IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;

III – ostro przebiegająca postać miastenu z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;

IV – późna, ciężka postać miastenu – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

[Źródło: Szczeklik 2021]

#### Etiologia i patogeneza

W miastenu dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost, u ~10% - grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe.

[Źródło: Szczeklik 2021]

## Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

[Źródło: Szczeklik 2021]

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

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

Częstość występowania szacuje się na 1/5 000, a zapadalność na 1/250 000 do 1/33 000 w Europie. MG dotyka zarówno mężczyzn, jak i kobiety: głównie kobiety przed 40 rokiem życia oraz mężczyzn i kobiety w równym stopniu po 50 roku życia.

[Źródło: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)]

Na miastenię choruje w Polsce około 6 000 pacjentów.

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

## Obraz kliniczny i rozpoznanie

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchu 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 żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) i nasilenie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

### Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie:

- 1) Wywiadu;
- 2) Stwierdzenia apokamnozy;
- 3) Dodatniego wyniku próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu *i.v.* 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastonii;
- 4) Wyniku badań elektrofizjologicznych;
- 5) Wykrycia autoprzeciwciał.

### Rozpoznanie różnicowe

- 1) Inne zaburzenia przewodzenia nerwowomięśniowego:
  - a. zespół miasteniczny Lamberta i Eatona;
  - b. zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm);
- 2) Inne choroby układu nerwowego:
  - a. stwardnienie rozsiane;
  - b. guz pnia mózgu;
  - c. uszkodzenia nerwów gałkoruchowych;
  - d. miopatia oczno-gardzielowa.

Konieczne są badania w kierunku choroby tarczycy i chorób autoimmunologicznych, które często współistnieją z miastenią.

### Ocena stanu klinicznego

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 4. Skala Myasthenia Gravis Composite (MGC)**

Czynność	Punktacja			
	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=2	natychmiast=3
opadanie powiek przy patrzeniu w górę <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=2	natychmiast=3
podwójne widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo) <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=3	natychmiast=4
zamykanie oczu <sup>a</sup>	prawidłowe =0	niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) =0	umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami)=1	ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu)=2
mowa <sup>b</sup>	prawidłowa =0	okresowo niewyraźna lub nosowa =2	mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała=4	mowa trudna do zrozumienia =6
żucie <sup>b</sup>	prawidłowe =0	zmęczenie przy twardych pokarmach=2	zmęczenie przy miękkich pokarmach=2	zgłębnik żołądkowy =6
połykanie <sup>b</sup>	prawidłowe =0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem =2	częste trudności z połykaniem, wymagające, np. zmiany diety =5	zgłębnik żołądkowy =6
oddychanie (zaburzenie związane z miastenią)	prawidłowe =0	duszność wysiłkowa =2	duszność spoczynkowa =4	zależność od respiratora =9
zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa <sup>a,c</sup>	prawidłowe =0	niewielkie osłabienie =1	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	ciężkie osłabienie =4
odwodzenie w stawie barkowym <sup>a</sup>	prawidłowe =0	niewielkie osłabienie =2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	ciężkie osłabienie =5
zginanie w stawie barkowym <sup>a</sup>	prawidłowe =0	niewielkie osłabienie =2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	ciężkie osłabienie =5

<sup>a</sup> ocena na podstawie badania przedmiotowego  
<sup>b</sup> ocena na podstawie wywiadu  
<sup>c</sup> ocena ruchu wykazującego większe osłabienie  
<sup>d</sup> Za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada ~50%±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

[Źródło: Szczeklik 2021]

Rozpoznanie myasthenia gravis potwierdza połączenie odpowiednich objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz dodatni wynik testu na obecność określonych autoprzeciwciał (przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino ~85%, kinaza swoista dla mięśni ~6% i białko związane z receptorem lipoproteinowym ~2%).

[Źródło: Assessment report Vyvgart International non-proprietary name: efgartigimod alfa Procedure No. EMEA/H/C/005849/0000]

## Leczenie

### Zalecenie ogólne

1. Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszać rozwój objawów miastenii).
2. Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek.
3. Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium; antybiodyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorchiny i in.; stabilizujących błonę komórkową – prokainamid, lidokainy, β-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego; magnezu i.v.; penicylaminy; leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu; radiologicznych środków kontrastowych zawierających jod; leków znieczulenia ogólnego – sukcynecholiny; cisplatinę.
4. Ostrożność w zalecaniu szczepień.

### Leczenie swoiste

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, 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 60mg podawanych 3-4x dziennie; max. dawka dobową – 360mg. Ze względu na zmiennie 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 – cyklofosamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastonii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ~15%.

## Sytuacje szczególne

### Przełom miasteniczny i cholinergiczny

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastonii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice

Leczenie przełomu miastenicznego i cholinergicznego polega na ustaleniu i eliminacji czynników wywołujących przełom – u 1/3 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastonii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG 0,4g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1mg/kg, odstawia się inhibitory ChE; objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.

### Miastenia u dzieci

U 12% noworodków urodzonych przez kobiety chore na miastenię występują przejściowe objawy miastonii w postaci cichego płaczu oraz trudności w ssaniu i oddychaniu. Objawy te mogą się utrzymywać do 4 mies.

### Miastenia oczna

U większości chorych przechodzi w postać uogólnioną, ale ~15% przypadków zaburzenia pozostają ograniczone do objawów ocznych przez cały okres trwania choroby.

[Źródło: Szczekliak 2021]

## 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.

[Źródło: Szczekliak 2021]

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.

Populacja uwzględniona w badaniu rejestracyjnym z randomizacją obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji ograniczające populację do pacjentów z objawami i potwierdzoną diagnozą gMG. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 45 lat (zakres 19-81).

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (nr: ARGX-113-1704):

- Pacjenci będący w stanie zrozumieć wymagania badania, przestrzegający procedur protokołu badania, którzy dostarczą pisemną i świadomą zgodę na udział w badaniu;
- Wiek: ≥18 lat;
- Rozpoznanie MG z uogólnionym osłabieniem mięśniowym spełniającym kliniczne kryteria rozpoznania MG zgodnie z klasyfikacją MGFA II, III, IVa i IVb. Diagnoza potwierdzona i udokumentowana co najmniej 1 z następujących 3 testów:



- zaburzenia transmisji sygnału nerwowo-mięśniowego wykazane w przeszłości w elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SF-EMG) lub powtarzalnej stymulacji nerwów, lub
- uzyskany w przeszłości pozytywny wynik testu z chlorkiem edrofonium, lub
- pozytywna, w ocenie lekarza prowadzącego odpowiedź na leczenie po zastosowaniu doustnych inhibitorów AChE;
- Uzyskanie w badaniu przesiewowym i w punkcie wyjściowym badania wyniku w skali MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) wynoszącego  $\geq 5$  punktów, z czego ponad 50% tej wartości wynika z objawów niezwiązanych z oczami;
- Przyjmowanie przed badaniem przesiewowym stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE), steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii [z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu].

Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego (wybrane):

- Kobiety w ciąży i karmiące piersią oraz zamierzające zajść w ciążę;
- Mężczyźni, którzy są aktywni seksualnie i nie zamierzają stosować skutecznych metod antykoncepcji;
- Pacjenci z MG klasy I i V wg MGFA;
- Pacjenci z aktywnym (ostrym lub przewlekłym) zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, seropozytywni pod względem wirusa zapalenia wątroby typu C oraz z rozpoznaniem AIDS;
- Pacjenci z jakąkolwiek znaną ciężką infekcją bakteryjną, wirusową lub grzybiczą lub jakimkolwiek poważnym epizodem infekcji, który wymagał hospitalizacji lub leczenia przeciwdrobnoustrojowego w formie iniekcji w ciągu ostatnich 8 tygodni przed badaniem przesiewowym;
- Pacjenci ze stwierdzoną chorobą autoimmunologiczną inną niż MG (np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów), która utrudniałaby dokładną ocenę objawów klinicznych;
- Pacjenci ze stężeniem przeciwciał IgG  $< 6$  g/l;
- Pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi klinicznej na PLEX (wymiana osocza, Plazmaferez);
- Pacjenci leczeni PLEX, immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg), podskórnym lub domięśniowo na jeden miesiąc przed rozpoczęciem leczenia;
- Pacjenci z przebyłym nowotworem złośliwym (w tym grasiczak złośliwy lub zespoły mieloproliferacyjnych lub limfoproliferacyjnych), o ile nie zostaną uznani za wyleczonych z brakiem dowodów nawrotu przez  $\geq 3$  lata przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentki z całkowicie usuniętym nieczerniakowym rakiem skóry (takim jak rak podstawnokomórkowy lub rak płaskonabłonkowy) lub rakiem szyjki macicy in situ byłyby dopuszczone w dowolnym momencie;
- Tymektomia, jeśli została przeprowadzona  $< 3$  miesiące przed rozpoczęciem leczenia;
- Pacjenci z klinicznymi dowodami innej poważnej choroby lub którzy przeszli niedawno poważną operację, która mogłaby zakłócić wyniki badania lub narazić pacjenta na nadmierne ryzyko. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby mogą zostać włączeni;
- Pacjenci, którzy otrzymali szczepienie (np. szczepionkę przeciw grypie) w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- Pacjenci stosujący przeciwciała monoklonalne (takie jak rytuksymab i ekulizumab), w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

## 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu miastenii, w dniach 27 i 31.01.2023 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- Turning Research into Practice - TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/))
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>);
- Haute Autorité de santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr>);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org>);
- World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease (<http://www.wfnals.org/>).

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania użyto słów kluczowych: „myasthenia gravis”, „gMG”, „miastenia”, „neuromuscular disorders”, „autoimmune diseases”.

Odnaleziono i włączono do przeglądu wytycznych 10 dokumentów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Odnalezione i włączone do analizy wytyczne kliniczne**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020</b> (aktualizacja z 2016; międzynarodowe)</p>	<p>Zalecenia stanowią rozszerzenie lub uzupełnienie publikacji z 2016 roku</p> <p><i>Rytuksymab</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rytuksymab należy rozważyć jako <b>wczesną opcję</b> leczenia u pacjentów z miastenią z <b>przeciwciałami anty-MuSK</b>, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej na początkową terapię immunosupresyjną. (Ocena: mediana 9; zakres 6–9)</li> <li>2. Skuteczność rytuksymabu w <b>opornej na leczenie miastenii z przeciwciałami anty-AChR</b> jest niepewna. Rytuksymab stanowi opcję leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują innych leków immunosupresyjnych lub leki te okazały się u nich nieskuteczne. (Ocena: mediana 8; zakres 4–9)</li> </ol> <p><i>Metotreksat</i></p> <p>Metotreksat przyjmowany doustnie można rozważyć jako <b>środek ograniczający dawkę kortykosteroidów</b> u pacjentów z miastenią uogólnioną, u których inne leki <b>zmniejszające zapotrzebowanie na kortykosteroidy okazały się nieskuteczne lub nie były tolerowane</b>. (Ocena: mediana 9; zakres 5–9)</p> <p><i>Ekulizumab</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ekulizumab należy rozważyć w terapii <b>ciężkiej, odpornej na leczenie miastenii uogólnionej z przeciwciałami anty-AChR</b>. (Ocena mediana 9; zakres: 2–9)</li> <li>2. Ekulizumab należy rozważyć u pacjentów, u których <b>nie udało się osiągnąć założonych celów leczenia za pomocą innych metod immunoterapii</b>. (Ocena: mediana 9, zakres 5–9).</li> <li>3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy się zastosować do wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. (Ocena: mediana 9; zakres 8–9).</li> </ol> <p><i>Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (immune checkpoints – ICP)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznana wcześniej miastenia nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia inhibitorami ICP, przynajmniej u pacjentów, u których jest ona odpowiednio opanowana (stan minimalnych objawów lub lepszy). (Ocena: mediana 8; zakres 5–9).</li> </ol>

	<p>2. U pacjentów z jawną klinicznie miastenią w czasie leczenia inhibitorami ICP konieczne może być wczesne intensywne leczenie kortykosteroidami w dużej dawce w połączeniu z wymianą osocza lub dożylnymi immunoglobulinami. Decyzja o wycofaniu inhibitorów ICP zależy od stanu onkologicznego (<i>Ocena: mediana 8; zakres 7–9</i>).</p> <p><i>Tymektomia</i></p> <p>1. (a) U pacjentów w wieku 18–50 lat z <b>uogólnioną miastenią z przeciwciałami anty-AChR bez grasiczaka</b> tymektomię należy rozważyć we wczesnym okresie choroby w celu uzyskania lepszych efektów klinicznych oraz zminimalizowania konieczności stosowania immunoterapii i ograniczenia hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby. (<i>Ocena: mediana 9; zakres 2–9</i>) (b) Tymektomię należy zdecydowanie rozważyć u pacjentów z <b>uogólnioną miastenią z przeciwciałami anty-AChR</b>, u których odpowiednie początkowe leczenie immunosupresyjne okazało się nieskuteczne lub spowodowało nietolerowane działania niepożądane. (<i>Ocena: mediana 9; zakres 5–9</i>).</p> <p>2. Tymektomia w leczeniu miastonii jest zabiegiem planowym, który należy wykonać, kiedy <b>pacjent jest w stabilnym stanie</b> i może bezpiecznie przeżyć zabieg związany z bólem pooperacyjnym i czynnikami mechanicznymi, mogącymi pogorszyć czynność oddechową. (<i>Ocena: mediana 9; zakres 8–9</i>)</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</b> brak informacji  <b>Zasady oceny:</b> członkowie panelu ocenili każde zalecenie za pomocą 9-punktowej skali (1–3: nieodpowiednie, 4–6: niepewne, 7–9: odpowiednie). Dla każdego zalecenia wyliczono medianę oraz zakres oceny odpowiedności i zgodności według metody RAM. W nawiasach podano medianę oraz zakres ocen. Ocenę można rozumieć jako zgodność konsensusu eksperckiego</p>
<p><b>ABN 2018</b> (Wielka Brytania)</p>	<p>W przypadku ocznej i uogólnionej MG w wytycznych poddaje się do rozważenia zastosowanie tymektomii a także wskazuje protokół wprowadzania pirydostygminy, określania jej skuteczności i postępowania w przypadku działań niepożądanych. W przypadku ewystarczającej reakcji pacjentów na kortykosteroidy wytyczne zalecają zwiększania dawki kortykosteroidów w celu uzyskania remisji, a następnie wycofania kortykosteroidów w celu określenia najniższej skutecznej dawki. W przypadku braku możliwości utrzymania remisji przy odpowiednio małej dawce kortykosteroidów zaleca się immunosupresję. Ponadto wytyczne zalecają rozważenie niesteroidowych leków immunosupresyjnych we wczesnym stadium MG, jeśli działania niepożądane steroidów są uważane za nie do zniesienia lub jeśli współistnieją choroby (np. cukrzyca i osteoporoza) stwarzają większe ryzyko dla pacjenta w przypadku długotrwałego stosowania kortykosteroidów. Zaleca się wprowadzenie niesteroidowych leków immunosupresyjnych po nieudanym odstawieniu kortykosteroidów. Dodatkowo ABN zaleciła azatioprynę jako niesteroidowy lek immunosupresyjny pierwszego rzutu, w tym podczas ciąży</p> <p><b>Poziom dowodów – brak informacji</b>  <b>Siła rekomendacji – brak informacji</b></p>
<p><b>PTCHNM 2018</b> (Polska)</p>	<p>W leczeniu miastonii wykorzystuje się: inhibitory esterazy cholinowej, plazmaferezę, tymektomia oraz farmakologiczną immunosupresję i immunomodulację. Leczenie miastonii jest długotrwałe i wymaga dobrej współpracy chorego z lekarzem i wsparcia rodziny. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory esterazy cholinowej, w przypadku przewlekłego leczenia: pirydostygmina (Mestinon®) lub ambenonium (Mytelase®), a lekami wspomagającymi – neostygmina (Polstygmia®).</p> <p><u>Leczenie steroidami</u> Prednizon (Encorton) - wskazania 1) ciężka postać miastonii z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu, 2) przed tymektomią - u chorych z zaburzeniami oddechu dla zapobiegania przedłużonej intubacji i kontrolowanego oddechu, 3) ponowne wystąpienie objawów choroby w okresie pełnej remisji, 4) po zabiegu naciekających guzów grasicy, 5) brak poprawy u chorych pobierających maksymalną dawkę leków cholinergicznymi, 6) oczna postać miastonii ze szczególnie silnym двоjeniem obrazów, nie reagująca na leki cholinergiczne.</p> <p><u>Leki immunomodulujące</u> - Azatiopryna w dawce jednorazowej; Cyclofosfamid (Endoxan®; leczenie od 2 do 3 lat); Metotretsat (1 raz w tygodniu); Immunoglobuliny (w czasie pierwszego zabiegu - przez 5 dni we wlewie dożylnym, w następnych podaniach - przez 3 dni).</p> <p><u>Tymektomia</u> - bezwzględnym wskazaniem (o ile nie występują przeciwwskazania internistyczne) jest podejrzenie obecności grasiczaka w badaniach obrazujących.</p> <p><b>Poziom dowodów – brak informacji</b>  <b>Siła rekomendacji – brak informacji</b></p>
<p><b>Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF) 2017</b> (Niemcy)</p>	<p>Inhibitory cholinesterazy (pirydostrygmina, neostygmina, ambenonium) wskazane są jako najważniejsza terapia podstawowa. Zaleca się podanie pirydostrygminy bromku 60-90 mg (rozpoczyna działanie po 45-60 min, maksymalny okres to 3-5 h). Alternatywami dla pirydostrygminy są: chlorek ambenonium, chlorek edrofonium oraz neostygmina. Zalecane dawkowanie chlorku ambenonium to 7,5-10 mg, a maksymalnie na dobę 40 mg. (działanie rozpoczyna po 60 min i maksymalny efekt to 6-8 h). Neostygmina dawkowana jest w wysokości 15mg domięśniowo, jednak aktualnie nie jest dostępna ta forma. Edrofonium podawane jest dożylnie w dawce 10 mg (rozpoczyna działanie po 30 s.). W przypadku braku skuteczności inhibitorów, do terapii włącza się leki immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi glikokortykosteroidami są prednizon, prednizolon i metyloprednizolon. W wytycznych wskazano także rytuksymab. Jeśli takie leczenie nie przynosi pożądanego efektów należy włączyć do terapii podawane dożylnie immunoglobuliny oraz plazmaferezę, którą ewentualnie można zastąpić immunoabsorpcją. Ostatecznością w leczeniu miastonii jest tymektomia.</p>

<p><b>Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu miastonii</u></b></p> <p><i>Leczenie objawowe i immunosupresyjne:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pirydostygmina powinna być częścią leczenia inicjującego u większości pacjentów z miastenią. Dawkę pirydostygminy należy dostosować w zależności od objawów. Ponadto kortykosteroidy lub terapia immunosupresyjna powinna dotyczyć wszystkich pacjentów, którzy nie osiągnęli celów leczenia pirydostygminą.</li> <li>2. Niesteroidowy immunosupresant należy dodać do kortykosteroidów, gdy: pojawiają się skutki uboczne kortykosteroidami jest niewystarczająca; brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu z powodu nawrotu objawów. Niesteroidowe immunosupresanty powinny być stosowane w połączeniu z kortykosteroidami, natomiast gdy leczenie kortykosteroidami jest przeciwwskazane lub odrzucone stosuje się je samodzielnie.</li> <li>3. Niesteroidowe immunosupresanty, które można zastosować to: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus.</li> <li>4. W przypadku opornej miastonii oprócz leczenia immunosupresyjnego można zastosować immunoglobuliny lub plazmaferezę; cyklofosfamid; rytuksymab.</li> <li>5. W wytycznych odniesiono się także do dawkowania immunosupresantów i czasu trwania leczenia, a także zwrócono uwagę na konieczność monitorowania pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych i powikłań związanych z tymi lekami.</li> </ol> <p><i>Plazmafereza i immunoglobuliny</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plazmafereza oraz immunoglobuliny zalecane do krótkotrwałego leczenia u pacjentów z objawami zagrażającemu życiu, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność oddechowa lub dysfagia;</li> <li>• przed operacją ze znaczną dysfunkcją opuszki;</li> <li>• gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie;</li> <li>• gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne</li> <li>• przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami, jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby zapobiec zaostrzeniom lub je zminimalizować.</li> </ul> </li> <li>2. Wybór między plazmaferezą a immunoglobulinami zależy od indywidualnych czynników związanych z pacjentem (np. plazmafereza nie może być stosowana u pacjentów z sepsą a immunoglobuliny przy niewydolności nerek) i dostępności każdej z tych technologii.</li> <li>3. Immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastonii, natomiast w łagodniejszej postaci miastonii lub miastonii oka mniej pewna jest skuteczność immunoglobulin.</li> <li>4. immunoglobulin można również rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie MG lub u tych, u których stosowanie środków immunosupresyjnych są względnie przeciwwskazane.</li> </ol> <p><i>Przełom miasteniczny i cholinergiczny</i></p> <p>W przypadku przełomu miastenicznego i cholinergicznego podstawą leczenia jest plazmafereza i immunoglobuliny. Kortykosteroidy lub inne środki immunosupresyjne są często podawane pacjentom, w tym samym czasie, aby uzyskać trwałą odpowiedź kliniczną (z uwagi na fakt, że kortykosteroidy mogą powodować przejściowe pogorszenie przełomu miastenicznego, właściwe może być oczekiwanie ki ku dni, aby plazmafereza lub immunoglobuliny miały korzystny wpływ przed leczeniem kortykosteroidami).</p> <p><i>MG z przeciwciałami MuSK.</i></p> <p>Wytyczne wskazują, że pacjenci z przeciwciałami MuSK-MG dobrze reagują na ortykosteroidy i wiele leków oszczędzających steroid, a także na plazmafereza i immunoglobuliny choć ta ostatnia wydaje się być mniej skuteczna. Ponadto zaleca się rozważenie zastosowania rytuksymab jako wczesnej opcji terapeutycznej u pacjentów z MuSK, u których odpowiedź na początkową immunoterapię jest niezadowalająca.</p> <p><i>Tymektomia w MG</i></p> <p>W MG bez grasiczaka tymektomię wykonuje się jako opcję, aby potencjalnie uniknąć lub zminimalizować dawkę lub czas trwania immunoterapii, lub jeśli pacjent nie reaguje na wstępną próbę immunoterapii lub ma nie do zniesienia skutki uboczne tej terapii. Z nielicznymi wyjątkami wszyscy chorzy na MG z grasiczakiem powinni być poddani zabiegowi usunięcia guza. Usunięcie grasiczaka może nie wpłynąć na poprawę MG. Ze względu na duże opóźnienie wystąpienia efektu tymektomia w przypadku MG jest zabiegiem planowym. Należy ją wykonać, gdy pacjent jest stabilny i bezpieczny do zabiegu, w którym ból pooperacyjny i czynnik mechaniczne mogą ograniczać czynność oddechową.</p> <p><i>Miastenia w ciąży</i></p> <p>Plazmafereza lub immunoglobuliny są przydatne, gdy wymagana jest szybka, choć tymczasowa odpowiedź podczas ciąży. Konieczne jest staranne rozważenie zarówno kwestii dotyczących matki, jak i płodu.</p> <p><b><i>Poziom dowodów i konsensus – brak informacji</i></b></p>
<p><b>ABN 2016</b> (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie uogólnionej miastonii należy rozpocząć od pirydostygminy. W przypadku braku odpowiedzi należy włączyć prednizon (podawany w inne dni niż pirydostygmina), a następnie można wdrożyć leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab). Jeżeli wystąpi brak odpowiedzi na leczenie lub pojawią się skutki uboczne po podaniu kortykosteroidów, po konsultacji z ekspertem, można również rozważyć plazmaferezę, zastosowanie dożylnych immunoglobulin lub leczenia immunosupresyjnego. Immunosupresję należy wcześniej rozważyć u pacjentów z:</p>

	<p>cukrzyca, osteoporozą, chorobą niedokrwinną serca lub znacznym osłabieniem opuszkowym lub oddechowym, które nie reaguje szybko na kortykosteroidy. W przypadku pacjentów poniżej 45 r.ż. u których występuje seropozytywność przeciwciała ACh-R zaleca się rozważenie wykonania tymektomii.</p> <p>Ponadto, dożylnie immunoglobuliny powinny być stosowane tylko w przypadku znaczących objawów miastonii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.</p>
<p><b>HAS 2015</b> (Francja)</p>	<p>Dostępna terapią leczenia miastonii są inhibitory cholinesterazy. Podstawowe leczenie objawowe miastonii stanowią Bromek pirydostygminy (Mestinon) lub chlorek ambenonium (Mylase), które są jedynymi lekami mającymi pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Ich działanie rozpoczyna się średnio 30 min po spożyciu i trwa około 4 h, odstęp czasu między kolejnymi dawkami powinien wynosić 4. Bardzo istotna jest konsultacja ws. skuteczności i tolerancji leku przez pacjenta, dlatego terapia musi być zindywidualizowana. Mestinon LP (Retard) 180 g (czas jego działania wynosi 6-8 h) i zalecany jest dla pacjentów z poranną dysfagią (przyjmowanie przed snem). Wytyczne wskazują na brak korzyści dla przyjmowania jednocześnie dwóch inhibitorów cholinesterazy. Jeśli to leczenie nie przyniesie oczekiwanych efektów włącza się immunoterapię.</p>
<p><b>The Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG 2015</b> (Japonia)</p>	<p>Wytyczne w głównej mierze skupiają się na zastosowaniu glikokortykosteroidów w leczeniu miasteni. Wskazano inh bitoru kalcyneuryny cyklosporyna i takrilimus jako leki pierwszego rzutu, z cyklosporyną jako inną opcją. Jako leczenie pierwszego rzutu można rozważyć zastosowanie leków z antycholinesterazą. Azatiopryna jest nielicencjonowana i niedostępna. W przypadku uogólnionej miastonii te leki są jedynie leczeniem wspomagającym. Zaznaczają także, iż dowody na działanie antycholinesterazy są niewiekie. Według japońskich badaczy leki z acetylocholinoesterazą w monoterapii są nieskuteczne. Wytyczne nie wyszczególniają poszczególnych substancji leczniczych. Leki te wykorzystuje się jedynie dodatkowo przy m.in. immunoterapii. Pierwszym celem leczenia miastonii to zminimalizowanie objawów w jak najkrótszym czasie za pomocą podania prednizolonu (5 mg na dobę lub mniej). Wytyczne zalecają wczesne zastosowanie inh bitorów kalcyneuryny w przypadku agresywnego MG bez uprzedniego wykazania minimalnych wymagań dotyczących kortykosteroidów. W Japonii zalecane jest stosowanie dużych dawek metyloprednizolonu dożylnie. Wytyczne zalecają rozważenie wczesnego agresywnego leczenia z wykorzystaniem różnych metod leczenia, w tym dużych dawek dożylnego metyloprednizolonu.</p> <p>W przypadku uogólnionej miastonii należy jak najwcześniej rozpocząć immunoterapię, natomiast w długim okresie przyjmowania dawki muszą być zredukowane. Immunoterapia jest zawsze podstawową metodą leczenia uogólnionej miastonii, a antycholinesteraza pełni funkcję uzupełniającą.</p>
<p><b>PTN 2013</b> (Polska)</p>	<p>Leczenie miastonii rozpoczyna się od doustnych leków o działaniu objawowym, które należą do grupy inh bitorów acetylocholinoesterazy. W Polsce dostępne są dwa preparaty: bromek pirydostygminy w tabletkach 60 mg (Mestinon) oraz ambenonium (Mylase) w tabletkach po 10 mg. Wybór leku jest indywidualny. Początkowa dawka Mestinonu to 3-4 tabletki na dobę. W przypadku, gdy poprawa jest niepełna, należy zwiększyć dawkę. Zastosowanie Mestinonu w nocy jest uzasadnione jedynie, gdy uogólnione objawy mają bardzo duże nasilenie. U większości pacjentów możliwa jest przerwa nocna (6-8 h). Pacjenci, u których mimo podawania dawki 300-480 Mestinonu nie uzyskuje się satysfakcjonującej poprawy, powinni rozpocząć leczenie immunosupresyjne. Jednak inhibitory acetylocholinoesterazy mogą być jedynymi stosowanymi lekami, jeżeli efekt działania jest zadowalający.</p>
<p><b>EFNS/ENS 2010</b> (Europa)</p>	<p>Inhibitory acetylocholinoesterazy wskazane jako terapia początkowa u nowo zdiagnozowanych pacjentów z miastenią i jako jedyne długotrwałe leczenie łagodniejszej postaci choroby. Leki te są najczęściej dobrze tolerowane w standardowych dawkach do 60 mg 5 razy dziennie. Wskazano iż inh bitor acetylocholinoesterazy powinien być lekiem pierwszego rzutu dla wszystkich form miasteni natomiast alternatywnym leczeniem jest podanie amifamprydyny, która nie jest zalecana w miasteni autoimmunologicznej, a w postaci wrodzonej. Inną możliwością jest efedryna, która prawdopodobnie ma mniej działań niepożądanych, ale jeśli występują są one cięższe (np. zawał, śmierć) w porównaniu z pirydostygminą. Zalecanym dodatkiem do ww. leczenia jest terbutalina.</p>
<p>Skróty:</p> <p>MuSK – kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni (ang. muscle-specific tyrosine kinase); ICP – punkty kontrolne układu immunologicznego (ang. immune checkpoints); PTCHNM - Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych</p>	

## Podsumowanie

W odnalezionych dokumentach nie odniesiono się ani do analizowanej interwencji (zarówno jako substancji czynnej jak i nazwy handlowej) ani do leczenia uzupełniającego standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR). Niemniej należy zauważyć, że wszystkie odnalezione wytyczne zostały wydane przed datą zarejestrowania przez EMA ocenianej technologii, tj sierpień 2022. Opisane wytyczne obejmują najczęściej kompleksową opiekę nad pacjentem, u którego rozpoznano tę jednostkę chorobową.

W rekomendacjach podkreśla się, konieczność indywidualnego podejścia przy leczeniu pacjentów z miastenią, co oznacza, iż terapia powinna być dostosowana do każdego pacjenta. Wytyczne przedstawiają pirydostygminę jako lek pierwszego rzutu, powołując się na badania przypadków pacjentów oraz praktykę kliniczną (EFNS/ENS 2010, ABN 2016 i 2018, HAS 2015, PTN 2013, PTCHNM 2018, Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016 i 2020), w wytycznych japońskich podkreślono, iż dowody na działanie antycholinesterazy są niewielkie. Pirydostygmina jest jednym z najczęściej stosowanych inhibitorów cholinesterazy, ale oprócz niej używane są również: neostygmina, ambenonium (AWMF 2017, PTN 2013, HAS 2015, PTCHNM 2018) oraz amifamprydyna (EFNS/ENS 2010). Wszystkie wytyczne podkreślały, iż to leczenie najczęściej nie jest wystarczające i trzeba wprowadzić do terapii leki

immunosupresyjne (kortykosteroidy). Jeżeli nadal nie przynosi to efektów, należy wziąć pod uwagę dożylne podanie immunoglobuliny (IVIg) lub plazmaferezę. W rekomendacjach wskazuje się także tymektomię jako opcją leczenia.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Do momentu zakończenia prac nad oceną leku Vyvgart, nie odnaleziono także ocen odnoszących się do przedmiotowego wskazania tj. leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.

W Agencji oceniano 8 leków we wskazaniach: miastenia i miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), w tym:

- 1 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
  - Intratect (immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), (nr BIP 129/2019), wydano pozytywne oceny Rady Przejrzystości (opinia nr 210/2019) i Prezesa Agencji (opinia nr 54/2019);
- 2 w ramach importu docelowego
  - Mestinon (bromek pirydstygminy) we wskazaniu: miastenia, (nr BIP 80/2021 i BIP 15/2018), wydano pozytywne oceny Rady Przejrzystości (opinia nr. 78/2021; 30/2018) oraz Prezes Agencji (rekomendacja nr 78/2021, 29/2018).
  - Calcort (deflazacort) we wskazaniu dotyczącym m.in.: miastenii (nr BIP 27/2019), otrzymał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości (stanowisko 99/2019) i negatywną Prezesa Agencji (rekomendacja 97/2019) z uwagi na brak badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniu miastenia.
- 5 w ramach uzgodnionego programu lekowego *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8 Inne określone polineuropatie, G63.1 Polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych, G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe, G04.8 Inne zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz mózgu i rdzenia kręgowego, G73.1 Zespół Eatona-Lamberta, G73.2 Inne zespoły miasteniczne w przebiegu chorób nowotworowych, G72.4 Miopatia zapalna niesklasyfikowana gdzie indziej, G61.0 Zespół Guillaina-Barrégo, G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica], M33.0 Młodzięcze zapalenie skórno-mięśniowe, M33.1 Inne zapalenia skórno-mięśniowe, M33.2 Zapalenie wielomięśniowe)*: Dla wszystkich poniżej wymienionych technologii ocena Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji była pozytywna:
  - IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (zlecenie BIP 229/2014);
  - Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (zlecenie BIP 227/2014);
  - Kiovig (immunoglobulinom humanum normale) (zlecenie BIP 200/2014);
  - Privigen (Immunoglobulinum humanum) (zlecenie 196/2014);
  - Sandoglobulin (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (zlecenie 194/2014).

Szczegółowe wyniki przeglądu wcześniejszych ocen AOTMiT stanowią załącznik do niniejszego opracowania.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR, nie zostały zidentyfikowane (EPAR, wytyczne kliniczne, obwieszczenie), w badaniu klinicznym włączonych do przeglądu systematycznego jako komparator wskazano placebo.

Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG):

- EPAR:
  - opcje leczenia to: inhibitory acetylocholinoesterazy, krótkoterminowe terapie immunologiczne, takie jak plazmafereza lub dożylna immunoglobulina (IVIG), oraz długoterminowe terapie immunologiczne z użyciem środków immunosupresyjnych, takich jak kortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna i mykofenolan, ale takrolimus, metotreksat i cyklofosfamid są także używane. Tymektomia jest również opcją leczenia;
  - w przypadkach bardziej opornych na leczenie stosuje się przeciwciała monoklonalne, takie jak ekulizumab lub rytuksymab;
  - plazmafereza/wymiana osocza (PLEX) i dożylne immunoglobuliny (IVIg) są zwykle stosowane w leczeniu ciężkich zaostrzeń gMG;
  - leczenie pacjentów z seronegatywną gMG AChR-Ab jest bardziej ograniczone ponieważ inhibitory AChE mają zmniejszoną skuteczność w tej populacji, a ekulizumab jest zarejestrowany tylko dla pacjentów seropozytywnych pod względem AChR-Ab i jest ograniczony do leczenia opornej na leczenie MG;
- odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - lek pierwszego rzutu: pyridostygmina (najczęściej stosowany), neostygmina, ambenonium oraz amifamprydyna;
  - w przypadku zaobserwowania braku efektów leczenia wprowadza się: leki immunosupresyjne (kortykosteroidy), immunosupresyjne (azatiopryna);
  - kolejny etap to: dożylne podanie immunoglobuliny (IVIg) lub plazmafereza;
  - wskazuje się także tymektomię jako opcję leczenia;
- obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. aktualnie we wskazaniu miastenia refundowane są następujące leki:
  - na receptę: Pyridostigmini bromidum (produkt leczniczy Mestinon, tabletki drażowane, 60 mg), Prednisonum (produkt leczniczy Encorton, tabletki, 1, 5, 10, 20 mg.), Tacrolimusum (produkt leczniczy: Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5, 1, 3, 5 mg; Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0,5, 1, 2, 3, 5 mg; Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75, 1, 4 mg; Prograf, kaps. twarde, 0,5, 1, 5 mg.);
  - w programie lekowym 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): Immunoglobulinum humanum (produkt leczniczy: Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml; Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml), Immunoglobulinum humanum normale (produkt leczniczy: Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml), Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l).

Informacje z obwieszczenia stanowią załącznik do niniejszego opracowania.



Do ww. programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń dot. miastonii przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:

- 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c.;
- 2) retencja CO<sub>2</sub> (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
- 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO<sub>2</sub> poniżej 93%;
- 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;
- 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.

### **3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.**

Wystąpiono o opinię do dwóch ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Zestawienie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Pytanie skierowane do eksperta klinicznego		Odpowiedzi: <i>Prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</i>					Odpowiedzi: <span style="background-color: red; color: black;">[REDACTED]</span>						
Jaka jest liczebność populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu jej refundacją?	Obecna liczba chorych w Polsce	8 600					10 000						
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	876 Szacunek własny: 150 – 200*					600						
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	Szacunki własne: 15-20%*					10%						
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Sobieszczyk et al. Neuroepidemiology 2021; 55:62-69, *szacunek własny					Sobieszczyk E, Napiórkowski Ł., Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. Neuroepidemiology 2021; Feb 19:1-8						
		w mojej opinii i opinii wielu ekspertów dane w publikacji Sobieszczyk są zawyżone i nie odpowiadają rzeczywistości											
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowano we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących? <b>Osoby dorosłe</b>		Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje biblio	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje biblio
			aktualnie	w przypadku objęcia refundacją	najtańsza	najskuteczniejsza			aktualnie	w przypadku objęcia refundacją	najtańsza	najsukuteczniejsza	
		Dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich (b/iG)	10%	2%		x	<i>Sanders et al. Neurology July 26 2016:87 (4)</i>	<i>Steroidy</i>	50%	40%	X		
		Zabiegi wymiany osocza (PLEX)	8%	4%		x	<i>Sanders et al. Neurology July 26 2016:87 (4)</i>	<i>Asatiopryna</i>	20%	10%		X	
	Rituksimab	4%	1%			<i>Sanders et al. Neurology July 26 2016:87 (4)</i>	<i>Inhibitory acetylocholinestery</i>	80%	80%				
Jakie schematy leczenia ogólnoustrojowego stosowane są obecnie w warunkach polskich?		W leczeniu miastonii dysponujemy lekami objawowymi oraz lekami immunosupresyjnymi. Do leków objawowych należą inhibitory acetylocholinesterazy - aktualnie w Polsce dostępny jest bromek pirydostrygminy (Mestinon). Do leków immunosupresyjnych należą sterydy np. prednizon oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, takrolimus. W przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są					Przy postawieniu rozpoznania terapię rozpoczyna się od inhibitorów. Dodatkowo dodawana jest terapia immun-aktywna: steroid lub azatiopryna. Przy nasileniu objawów chorobowych (przełom miasteniczny) podawane są immunoglobuliny dożylnie lub plazmafereza.						

	szybkodziałające terapię immunomodulacyjne - dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza (PLEX).	
Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów. Leki objawowe są stosunkowo bezpieczne, jednak mogą wywołać uciążliwe biegunki i bóle brzucha, które są jedną z częstszych przyczyn przerwania terapii objawowej. Ponadto, w dużej grupie pacjentów leczenie objawowe nie pozwala na osiągnięcie zadawalającej poprawy klinicznej i pacjenci wymagają włączenia leków immunosupresyjnych. Najpopularniejszą terapią immunosupresyjną jest sterydoterapia, która jednak prowadzi do poważnych powikłań: m.in. nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, osteoporoza. Powikłania sterydoterapii mogą powodować większą niesprawność niż objawy choroby podstawowej np. złamania osteoporotyczne w przebiegu osteoporozy posterydowej. Niesteroidowe leki immunosupresyjne charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań, ale ich poważnym ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na poprawę kliniczną np. w przypadku azatiopryny jest to około 6-12 miesięcy. Większość tych leków wymaga częstych badań kontrolnych krwi i dodatkowych wizyt kontrolnych. Niektóre leki np. mykofenolan mofetylu nie są refundowane w miastemii, co jest istotnym ograniczeniem dla niektórych pacjentów.	Objawy nietolerancji i długoterminowe działania niepożądane.
<i>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</i>	Wydaje się, że najbardziej z ocenianej terapii mogą skorzystać pacjenci z uogólnioną postacią choroby, z obecnością przeciwciał anty-AGhR, którzy nie osiągnęli zadawalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia objawowego oraz leczenia immunosupresyjnego (terapii sterydami i przynajmniej jednym niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym przez czas adekwatny do działania stosowanego leku). Drugą grupą są pacjenci z niezadawalającą kontrolą objawów po zastosowaniu leków immunosupresyjnych, którzy mają istotne przeciwwskazania do leków steroidowych, a nasilenie objawów jest na tyle duże, że pacjenci nie mogą bez zastosowania innych interwencji czekać kilka lub kilkunastu miesięcy na efekt działania niesteroidowych leków immunosupresyjnych.	Seropozytywni pacjenci, lekooporni dla metod standardowych.
<i>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</i>	Są to pacjenci, którzy nie byli leczeni za pomocą standardowych terapii - leczenia objawowego i leczenia immunosupresyjnego przez adekwatny czas, oraz nie mają istotnych przeciwwskazań do tych terapii, Pacjenci o małym nasileniu choroby w skali ADL <5 pkt również nie będą odpowiednimi kandydatami do ocenianej terapii.	Nie opisano

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Vyvgart jest lekiem stosowanym w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią, których układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko białku zwanemu receptorem acetylocholiny, zlokalizowanym na komórkach mięśniowych. Lek podaje się razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu miastenii. Podkreślenia wymaga, że oceniany lek uzyskał status leku sierocego.
- 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). U około dwóch trzecich pacjentów pierwszym objawem jest osłabienie zewnętrznych mięśni oka. U około 15% pacjentów objawy pozostają ograniczone do zewnętrznych mięśni gałki ocznej (myasthenia gravis). Jednak u ponad 80% pacjentów objawy nasilają się w ciągu 2 lat, obejmując inne mięśnie opuszkowe oraz mięśnie kończyn (uogólnione MG). Uogólnione osłabienie mięśni prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu, a także do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia. Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej, potencjalnie zagrażający życiu. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.
- W leczeniu miastenii terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta. Jako opcje leczenia wytyczne wskazują: pyridostygminę jako lek pierwszego rzutu, oprócz niej używane są również: neostygmina, ambenonium. Następnie do terapii wprowadza się leki immunosupresyjne (kortykosteroidy), a gdy nie przynosi to efektów dożylnie podaje się immunoglobuliny (IVIg) lub plazmaferezę. Tymektomia jest również wskazywana jako opcja leczenia.
- Opcje terapeutyczne w leczeniu miastenii finansowane w Polsce wskazane przez eksperta klinicznego to leki objawowe oraz leki immunosupresyjne. Do leków objawowych należą inhibitory acetylocholinesterazy - aktualnie w Polsce dostępny jest bromek pirydostrygminy (Mestinon). Do leków immunosupresyjnych należą sterydy np. prednizon oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, takrolimus. W przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne - dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza (PLEX).
- Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnie we wskazaniu miastenia refundowane są leki dostępne na receptę: Pyridostigmini bromidum (Mestinon), Prednisonum (Encorton), Tacrolimusum (Advagraf; Dailiport; Envarsus; Prograf), natomiast 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)” są to: Immunoglobulinum humanum (Flebogamma DIF; Hizentra; Privigen), Immunoglobulinum humanum normale (Kiovig; Privigen), Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (Ig VENA).
- Zdaniem eksperta klinicznego największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów. Leki objawowe są stosunkowo bezpieczne, jednak mogą wywołać uciążliwe biegunki i bóle brzucha (częsta przyczyna przerwania terapii). W przypadku, gdy leczenie objawowe nie pozwala na osiągnięcie zadawalającej poprawy klinicznej i pacjenci wymagają włączenia leków immunosupresyjnych. Najpopularniejsze z nich to sterydoterapia, która prowadzi jednak do poważnych powikłań: m.in. nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, osteoporoza. Niesteroidowe leki immunosupresyjne charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań, ale ich poważnym ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na poprawę kliniczną np. w przypadku azatiopryny jest to około 6-12 miesięcy. Większość leków wymaga częstych badań kontrolnych krwi i dodatkowych wizyt kontrolnych.
- W badaniu rejestracyjnym ARGX-113-1704 w którym uczestniczyło 129 pacjentów gMG z obecnością przeciwciał anti-AGhR porównywano efgartigimod alfa z placebo. Uzyskane wyniki wskazały, że Vyvgart był skuteczny w łagodzeniu objawów choroby. Porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) u około 68% pacjentów leczonych produktem Vyvgart wystąpiła redukcja o co najmniej 2 punkty w wynikach MG-ADL w porównaniu z około 30% pacjentów otrzymujących placebo.

- Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT odnoszących się do leczenia uzupełniającego do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał AChR, a jedynie dokumenty dotyczące miastonii i ciężkiej miastonii (zamieszczono w raporcie w celach poglądowych).
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 21 877 (17 390,4 - 27 135,7); kobiety: 12 047,2 (7 660,2 – 12 384,9); mężczyźni: 9 829,8 (9 507,0 - 15 050,9). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 21 877,0 (17 390,4 – 27 135,7); kobiety: 9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9); mężczyźni: 12 047,2 (9 507,0 – 15 050,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 11 235,9 (9 588,9 - 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 - 5 434,2); mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 - 8 408,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 11 235,9 (9 588,9 – 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2); mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7). Waga niesprawności została określona na 0,296 (0.198-0.414). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych zaburzeń neurologicznych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Vyvgart.
- Eksperci kliniczni wskazali, że z ocenianej technologii będą mogli skorzystać pacjenci z gMG z obecnością przeciwciał anty-AGhR:
  - którzy nie osiągnęli zadawalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia objawowego oraz leczenia immunosupresyjnego;
  - z niezadawalającą kontrolą objawów po zastosowaniu leków immunosupresyjnych, którzy mają istotne przeciwwskazania do leków steroidowych, a nasilenie objawów jest na tyle duże, że pacjenci nie mogą bez zastosowania innych interwencji czekać kilku lub kilkunastu miesięcy na efekt działania niesteroidowych leków immunosupresyjnych;

### 3.6 Horizon scanning

W wyniku przeszukania bazy Biomedtracker odnaleziono 49 substancji we wskazaniu: miastenia gravis.

Tabela 7. Podsumowanie wyników wyszukiwania w Biomedtracker (data 02.03.2023)

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/ planowana data zatwierdzenia
Soliris	AstraZeneca PLC	Dopuszczony do obrotu	100%	100%	10/2017
Ultomiris	AstraZeneca PLC	Dopuszczony do obrotu	100%	100%	04/2022
Vyvgart	argenx N.V.	Dopuszczony do obrotu	100%	100%	12/2021
Spectra Optia Apheresis System	Terumo Corporation	Approved in Europe	N/A		N/A
Prograf	Astellas Pharma, Inc.	Approved in other than U.S./E.U.	N/A		N/A
Venoglobulin IH	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Approved in other than U.S./E.U.	N/A		N/A
Efgartigimod (SC)	argenx N.V.	BLA	99%	94%	06/2023
Rozanolixizumab	UCB S.A.	BLA	100%		09/2023
Mavenclad	Merck KGaA	Development Outside U.S.	N/A		N/A
Telitacicept	Rongchang Pharmaceuticals, Ltd.	Development Outside U.S.	N/A		N/A
ACT-101	Alpha Cancer Technologies, Inc.	I	11%	10%	N/A
K127	Amneal Pharmaceuticals, Inc.	I	11%	11%	N/A

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/ planowana data zatwierdzenia
MuSK-CAART	Cabaletta Bio, Inc.	I	11%	8%	N/A
Descartes-08	Cartesian Therapeutics, Inc.	I/II	19%	11%	N/A
ALXN1830	AstraZeneca PLC	II	19%	18%	N/A
Batoclimab	Immunovant, Inc.	II	22%	53%	N/A
DAS-MG	DAS Therapeutics Inc.	II	19%	11%	N/A
TAK-079	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	II	19%	18%	N/A
ALXN1720	AstraZeneca PLC	III	61% (Same As Avg.)	60%	N/A
Cemdisiran	Anylam Pharmaceuticals Inc.	III	61% (Same As Avg.)	60%	N/A
Enspryng	Roche Holding AG	III	61% (Same As Avg.)	74%	N/A
Nipocalimab	Johnson & Johnson	III	64% (3% Above Avg.)	52%	N/A
Uplizna	Horizon Therapeutics plc	III	61% (Same As Avg.)	74%	N/A
CNP-106	Cour Pharmaceutical Development Company, Inc.	IND	N/A	-	N/A
Hizentra	CSL Limited	Rozpoczęte	N/A	-	N/A

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/ planowana data zatwierdzenia
Rituxan	Roche Holding AG	Rozpoczęte	N/A	-	N/A
Zilucoplan	UCB S.A.	NDA	99%	94%	08/2023 - 09/2023
CAN 106	CANbridge Pharmaceuticals Inc.	Przedkliniczna	N/A	-	N/A
NMD670	NMD Pharma AS	Przedkliniczna	N/A	-	N/A
RPI-78M	Nutra Pharma Corp.	Przedkliniczna	N/A	-	N/A
TOL2	Toleranzia AB	Przedkliniczna	N/A	-	N/A
Benlysta	GSK plc	Wstrzymane	N/A	-	N/A
BHT-3034	Tolerion, Inc.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
BL-7040	BioLineRx Ltd.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
CellCept	Roche Holding AG	Wstrzymane	N/A	-	N/A
CV-MG01	CuraVac, Inc	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Firdapse	Catalyst Pharmaceuticals, Inc.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Iscalimab	Novartis AG	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Myasthenia Gravis Vaccine (UPenn)	University of Pennsylvania	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Otelixizumab	GSK plc	Wstrzymane	N/A	-	N/A



Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/ planowana data zatwierdzenia
PF-06755347	Pfizer Inc.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
PRTX-100	Protalex, Inc.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Regenemab	Regenesance B.V.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
SAR442168	Sanofi	Wstrzymane	N/A	-	N/A
Tirasentiv	Cytokinetics, Inc.	Wstrzymane	N/A	-	N/A
TOL1	Toleranzia AB	Wstrzymane	N/A	-	N/A

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) do leczenia uzupełniającego do standardowej terapii mogą być zakwalifikowani dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

1. W celu wyliczenia populacji Polski w wieku powyżej 18 lat skorzystano z danych udostępnionych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) odnoszących się do liczby urodzeń w latach z podziałem na płeć. Według szacowań liczba populacji Polski w wieku powyżej 18 lat wynosi 30 506 701 osób.

Zgodnie z publikacją Szczeklika 2021 częstość występowania miastennii wynosi ok. 50-125/mln w związku z tym można szacować, że w Polsce w populacji dorosłych dotyczy ona 1 525 – 3 813 osób. Z ocenianej populacji są wyłączone osoby z miastenią oczną zatem zakładając, że u ~15% przypadków zaburzenia pozostają ograniczone do objawów ocznych przez cały okres trwania choroby to miastenią uogólnioną dotyczy 1 296 – 3 241 osób. W danych literaturowych nie odnaleziono informacji o częstości występowania przeciwciał AChR. W raporcie EMA dla leku Vyvgart wskazano, że rozpoznanie myasthenia gravis jest potwierdzone m.in. wynikiem testów na obecność określonych autoprzeciwciała (w tym przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino ~85%). Mając powyższe na uwadze, przyjęto na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów z badania rejestracyjnego (ARGX-113-1704), że odsetek ten wynosi 77% (przeciwciała AChR - 65/84 EFG vs 64/83 PLC). Warto zauważyć, że w badaniu klinicznym ujętych było szereg włączeń np. kobiety w ciąży, karmiące piersią, pacjenci z aktywnym (ostrym lub przewlekłym) zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z rozpoznaniem AIDS, pacjenci z jakąkolwiek znaną ciężką infekcją bakteryjną, wirusową lub grzybiczą, pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi klinicznej na PLEX (wymiana osocza, Plazmaferez) dla których nie było możliwe wskazanie odsetków występowania i tym samym przełożenie tego na szacunki populacji.

W związku z powyższym na podstawie powyższych założeń szacuje się, że populacja która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii wynosi 998 – 2 497 osób. Mając na uwadze ww. wyłączenia z badania klinicznego można przyjąć, że ostatecznie populacja kwalifikująca się do leczenia Vyvgart będzie niższa od zakładanej.

2. Jeden z ekspertów kliniczny wskazywał na podstawie danych z publikacji Sobieszczuk Neuroepidemiology 2021, że obecnie w Polsce liczba chorych to 8 600 jednak jak podkreśliła, w jej opinii i opinii wielu ekspertów dane z tej publikacji są zawyżone i nie odpowiadają rzeczywistości. Prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik szacuje, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana może wynosić od 15-20% w związku z tym na podstawie przekazanych przez nią danych szacowana populacja może wynieść 1 290 – 1 720 osób. Według danych przekazanych przez drugiego eksperta klinicznego populacja może wynosić 1 000 pacjentów.
3. Liczba nowych zachorowań podana przez eksperta klinicznego to 876 na podstawie danych z publikacji Sobieszczuk, oraz 150-200 na podstawie szacunków własnych eksperta. Drugi ekspert w tym zakresie wskazał 600 nowych przypadków.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 150-876 osób;

Liczba osób leczonych rocznie: 998 – 2 497 osób;

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 998 – 2 497 osób.

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana liczba osób chorych na uogólnioną miastenię ze stwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, która mogłaby zostać objęta leczeniem z wykorzystaniem leku Vyvgart wynosi **ok. 998 – 2 497 osób.**

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, iż u ~20% chorych z uogólnioną miastenią może wystąpić w ciągu 2 pierwszych lat przełom miasteniczny, potencjalnie zagrażający życiu. Odnosząc ten odsetek do ww. danych o wielkości populacji szacuje się, że sytuacja ta może dotyczyć 200-499 osób

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących efgartigimodu alfa we wskazaniu „leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)” przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.02.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	efgartigimod alfa	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	bez ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	bez ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	doniesienia o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów w języku polskim i angielskim,</li><li>• badania przeprowadzone na ludziach</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• publikacje w innych językach niż angielski i polski,</li><li>• doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje),</li><li>• badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro</li></ul>

## 5.2 Opis badań

### 5.2.1 Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (publikacja Song 2022) spełniający przyjęte kryteria populacji i interwencji.

Celem opracowania Song 2022 była ocena różnych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w miastenii rzekomoporażnej (MG).

Przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library we wrześniu 2021 roku. Do metaanalizy włączono 6 badań RCT oceniających następujące substancje: ekulizumab (2 publikacje), efgartigimod (2 publikacje), belimumab (1 publikacja), rozanoliksumab (1 publikacja).

Analiza obejmowała łącznie 412 chorych, w tym 69 pacjentów leczonych ekulizumabem, 18 pacjentów leczonych belimumabem, 96 pacjentów leczonych efgartigimodem oraz 21 pacjentów leczonych rozanoliksumabem.

Przeprowadzono metaanalizę sieciową celem oceny różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w MG.

W publikacji przedstawiono rankogram określający prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu przez poszczególne interwencje. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (SUCRA) wyraża całkowitą pozycję interwencji w rankingu. Im wyższa wartość SUCRA, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna.

### 5.2.1 Opracowania pierwotne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie z randomizacją, będące również badaniem rejestracyjnym (badanie ADAPT). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Typ: Badanie rejestracyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania efgartigimodu (ARGX-113) Akronim: ADAPT (publikacje: Howard 2021, Howard 2019 <sup>1</sup> , Sacca 2023 <sup>2</sup> ) Źródło finansowania: Argenx	liczba ośrodków (wieloośrodkowe): Wieloośrodkowe (56) liczba ramion: 2 randomizacja: Tak zaślepienie: podwójnie zaślepione typ hipotezy: superiority okres obserwacji: 28 tygodni (badanie przesiewowe – 2 tygodnie, okres leczenia - 26 tygodni) Liczba pacjentów ogółem: 167 (wynik AChR dodatni: 129) w grupie interwencji: 84 w grupie komparatora: 83	Kryteria włączenia: • Wiek $\geq$ 18 lat • klasyfikacja kliniczna według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV; • dodatni lub ujemny wynik testów serologicznych na przeciwciała przeciwko AChR; • całkowity wynik MG-działania życia codziennego (MG-ADL) $\geq$ 5; • przyjmowanie przed badaniem przesiewowym stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE), steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii [z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu,	Interwencja: Efgartigimod 10mg/kg, podanie raz na tydzień, cztery podania na cykl Komparator: Placebo podanie raz na tydzień, cztery podania na cykl	Pierwszorzędowy: porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab. Kluczowy drugorzędowy: porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród pacjentów seropozytywnych AChR-Ab. Pozostałe: porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi

<sup>1</sup> Publikacja dotyczy II fazy badania ADAPT, w którym oceniano głównie bezpieczeństwo leczenia

<sup>2</sup> Publikacja przedstawiająca dodatkowe dane dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów z dodatnim wynikiem AChR

		<p>mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie przeciwciał IgG wynoszące co najmniej 6 g/l.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gMG klasy V według MGFA;</li> <li>• udokumentowany brak odpowiedzi klinicznej na PLEX;</li> <li>• leczenie PLEX, IVIg jeden miesiąc i przeciwciałami monoklonalnymi sześć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>• aktywne (ostre lub przewlekłe) zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, seropozytywość pod względem wirusa zapalenia wątroby typu C, rozpoznanie AIDS.</li> </ul>		<p>wśród wszystkich pacjentów</p> <p>Czas z <math>\geq 2</math>-punktową poprawą wg MG-ADL do dnia 126</p> <p>Czas od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku znaczącej klinicznie poprawy</p> <p>Wczesna odpowiedź MG-ADL (cykl 1)</p> <p>Jakość życia</p> <p>Bezpieczeństwo</p>
--	--	---	--	--

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

- ADAPT+ (NCT03770403) – faza otwarta badania ADAPT mająca na celu długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu.

Odnaleziono abstrakt konferencyjny Jacob 2022 dotyczący kontynuacji badania ADAPT tj. otwartej fazy ADAPT+.

Badanie kontynuowało 91% pacjentów (151/167), 106 z AChR-Ab+ i 33 z AChR-Ab- otrzymało  $\geq 1$  dawkę efgartigimodu (w tym 66 pacjentów otrzymujących placebo w ADAPT). Czas trwania badania wyniósł średnio 363 dni (SD 114).

Istotną klinicznie poprawę zaobserwowano u pacjentów z ACHR-AB+ w każdym cyklu (do 10 cykli), porównywalną do uzyskanej w 3 tygodniu w cyklu 1 (średnia [SE]: MG-ADL, -5,1 [0,34]; QMG, -4,7 [0,41]).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AE) w ramionach efgartigimod-efgartigimod i placebo-efgartigimod należały: ból głowy (15,1%/30,3%), zapalenie nosogardła (8,2%/13,6%), biegunka (6,8%/10,6%). AEs były głównie łagodne lub umiarkowane. W tym czasie zaraportowano pięć zgonów, żaden nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

- ADAPT NXT (NCT04980495) - otwarte badanie mające na celu zbadanie skuteczności klinicznej różnych schematów dawkowania efgartigimodu i.v. u pacjentów z uogólnioną miastenią.

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Wiarygodność przeglądu systematycznego oceniono z zastosowaniem skali AMSTAR 2.

**Tabela 10. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2**

Domena	Ocena
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2. Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
3. Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK
5. Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
6. Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE
8. Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9. Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK
10. Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11. Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
12. Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
13. Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK
14. Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15. Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	NIE
16. Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	Bardzo niska

Według powyższej oceny przegląd ma bardzo niską jakość (dwie negatywne odpowiedzi w domenie krytycznej – pyt. 7, pyt.15).

Wiarygodność badania z randomizacją oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0.

**Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko
1. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
2. Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
3. Brakujące dane o wynikach	niskie
4. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
5. Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>niskie</b>

**Podsumowanie oceny jakości badań:**

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu zostało ocenione jako „niskie”.

Włączony przegląd systematyczny z metaanalizą oceniono na bardzo niską jakość.

**5.4.2. Opis komparatora**

W metaanalizie badań uwzględniono: ekulizumab, belimumab, rozanoliksumab.

W badaniu rejestracyjnym komparator stanowiło placebo (PLC).

**5.4.3. Opis punktów końcowych**

Skuteczność mierzono za pomocą:

- skali Miastenia rzekomoporaźna - specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living, MG-ADL), która ocenia wpływ gMG na codzienne czynności. Całkowity wynik może wynosić od 0 do 24, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W badaniu dotyczącym efgartigimodu za osobę z odpowiedzią w skali MG-ADL uznawano pacjenta z  $\geq 2$ -punktową redukcją całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja następowała nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.
- łącznego wyniku w skali QMG (Quantitative Myasthenia Gravis). Jest to system oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W badaniu dotyczącym efgartigimodu za osobę z odpowiedzią w skali QMG uznawano pacjenta z  $\geq 3$ -punktową redukcją całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja nastąpiła nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia.

Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano przy użyciu następujących skali jakości życia:

- MG-QoL15r – zawierająca 15 pozycji skala jakości życia u chorych na uogólnioną miastenię rzekomoporaźną (ang. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale). Kwestionariusz ocenia postrzegany przez pacjenta wpływ choroby w ciągu ostatnich kilku tygodni na domeny związane ze stanem zdrowia - zarówno fizycznego, jak i psychicznego. Każda pozycja ma trzy opcje odpowiedzi w skali od 0 do 2 punktów, gdzie 0 = wcale a 2 = bardzo). Wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia.
- EQ-5D-5L – jest kwestionariuszem jakości życia (ang. Quality of Life Questionnaire) ogólnym składającym się z dwóch części. Pierwsza część ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Na każde pytanie pacjent może



udzielić jednej z 5 możliwych odpowiedzi (brak problemów, niewielkie problemy umiarkowane problemy, poważne problemy niemożność wykonywania danych czynności). Druga część kwestionariusza nazwana EQ-VAS, zawiera wizualną skalę analogową (Visual Analogue Scale, VAS), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia).

#### **5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania**

- Do oceny jakości życia (Sacca 2023) włączono pacjentów z AChR-Ab+, gdzie występowała przewaga kobiet, natomiast w grupie placebo średnia wieku pacjentów była wyższa niż w grupie interwencji.

#### **5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania**

- Krótki horyzont czasowy badania, zaraportowano maksymalnie trzy cykle leczenia,
- Nieznany długofalowy wpływ na jakość życia.

#### **5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania**

- Krótki okres trwania obserwacji,
- Brak danych dotyczących przeżycia.

## 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Vyvgart oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Odnalezionym źródłem danych był też przegląd systematyczny z metaanalizą oceniony na bardzo niską jakość wg skali AMSTAR 2.

Wątpliwości budzić może krótki czas trwania badania ADAPT i wyniki raportowane tylko dla maksymalnie 3 cykli leczenia. Niepewny jest również wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, dostępne dane nie potwierdzają utrzymywania się efektu w czasie. Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

#### 6.1.1 Opracowania wtórne

Spadek punktacji wg MG-ADL względem placebo wykazano u pacjentów otrzymujących ekulizumab (MD, -1,9; 95% CI, -3,2-0,76), efgartigimod (MD, -0,74; 95% CI, -1,3-0,16) i rozanoliksizumab (MD, -1,4; 95% CI, -2,1-0,79). Belimumab nie różnił się istotnie od placebo w tym zakresie.

Wymienione leki nie różniły się istotnie statystycznie od siebie w porównaniu sieciowym. Jednak tylko ekulizumab (MD, -3,1; 95% CI, -4,7-1,5) i efgartigimod (MD, -1,4; 95% CI, -2,1-0,68) wykazały istotną różnicę w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia punktacji wg QMG. Dla pozostałych dwóch przeciwciał monoklonalnych nie wykazano znamienych statystycznie różnic w tym zakresie.

Zgodnie z SUCRA największą poprawę pod względem skuteczności w zakresie wyników MG-ADL wykazał ekulizumab (SUCRA, 0,9245), następnie ronzanoliksizumab (SUCRA, 0,7538) i efgartigimod (SUCRA, 0,4464), które były skuteczniejsze niż placebo.

Ekulizumab (SUCRA, 0,9315) zajął również pierwsze miejsce pod względem poprawy wyników QMG, następnie kolejno: belimumab (SUCRA, 0,6421) i efgartigimod (SUCRA, 0,5789) i ronzanoliksizumab (SUCRA, 0,3031).

#### 6.1.2 Opracowania pierwotne

W dostępnych publikacjach do badania ADAPT i ChPL Vyvgart zaraportowano dane dotyczące skuteczności z dwóch cykli leczenia efgartigimodem (zgodnie z danymi uwzględnionymi w suplemencie do badania, siedmiu pacjentów otrzymało 3 cykle leczenia).

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych badania ADAPT (Howard 2021, Sacca 2021).

**Tabela 12. Podsumowanie wyników pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ADAPT**

Howard 2021	
Odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab (mITT)
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT
Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab
Parametr	OR
Typ parametru	względny
Wartość parametru	4,95
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,21
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,53

Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	44/65 (68%)
Parametr komparator	19/64 (30%)
<b>Odpowiedź w skali QMG podczas cyklu 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RC
Kategoria końcowych punktów	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród pacjentów seropozytywnych AChR-Ab
Parametr	OR
Typ parametru	względny
Wartość parametru	10,84
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,18
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	31,20
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	41/65 (63%)
Parametr komparator	9/64 (14%)
<b>Odpowiedź MG-ADL w cyklu 1 (wszyscy pacjenci)</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni i seronegatywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT
Kategoria końcowych punktów	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród wszystkich pacjentów
Parametr	OR
Typ parametru	względny

Wartość parametru	3,70
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,85
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7,58
Wartość p	0,0001
Parametr interwencja	57/84 (68%)
Parametr komparator	31/83 (37%)
<b>Czas z <math>\geq 2</math>-punktową poprawą wg MG-ADL do dnia 126</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT
Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	proporcja czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie znaczącą poprawę wyniku MG-ADL do dnia 126
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-
Wartość p	0,0001
Parametr interwencja	48,7%
Parametr komparator	26,6%
<b>Czas od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku znaczącej klinicznie poprawy</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT
Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	

Nazwa punktu końcowego	Mediana czasu od dnia 28 do braku znaczącej klinicznie poprawy
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-
Wartość p	0,0001
Parametr interwencja	35 (18–71)
Parametr komparator	8 (1–57)
<b>Wczesna odpowiedź MG-ADL (cykl 1)</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT
Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Wczesna odpowiedź MG-ADL (cykl 1)
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-
Wartość p	Nie oceniano
Parametr interwencja	37/65 (57%)
Parametr komparator	16/64 (25%)
<b>Odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu 2</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci seropozytywni pod względem AChR-Ab
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT

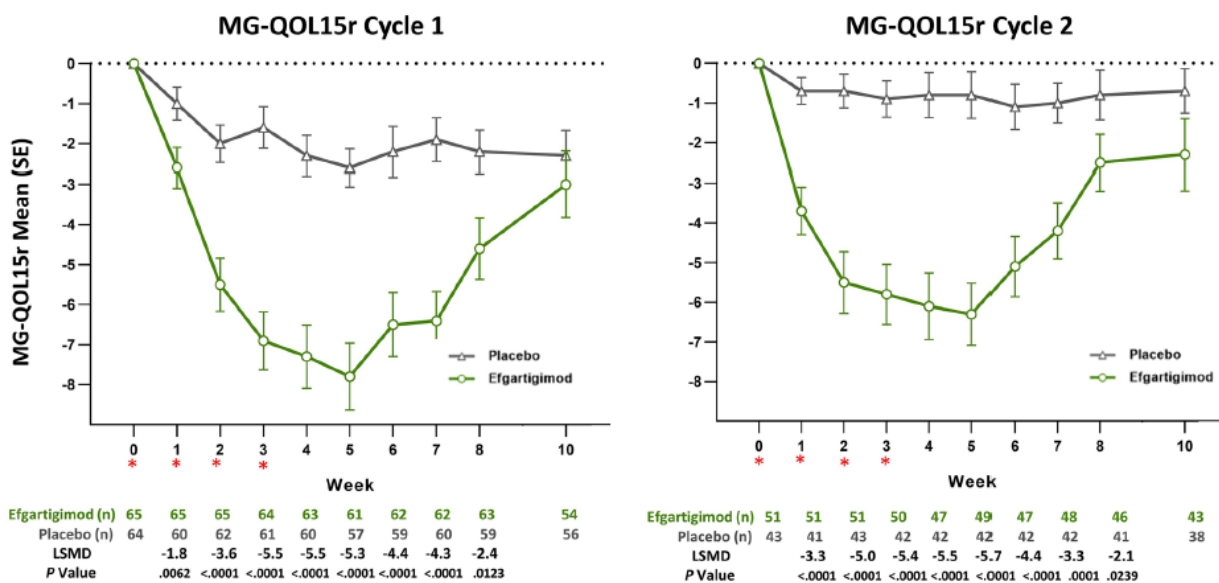
Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas drugiego cyklu leczenia (C2) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab
Parametr	-
Typ parametru	-
Wartość parametru	-
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-
Wartość p	-
Parametr interwencja	36/51 (70,6%)
Parametr_komparator	11/43 (25,6%)

### Sacca 2023

Zaobserwowano poprawę wyników w zakresie jakości życia (HRQoL) w grupie leczonych efgartigimodem względem grupy placebo. Uczestnicy wykazywali istotną poprawę wyniku w skali MG-QOL15r, we wszystkich 5 domenach EQ-5D-5L, jak również w EQ-5D -5L VAS.

Istotnie statystycznie różnice w wyniku MG-QOL15r utrzymywały się do 8 tygodni w cyklu 1 i cyklu 2 leczenia. Największe różnice między grupami (> 5 punktów) zaobserwowano w tygodniach 3, 4 i 5 dla uczestników leczonych efgartigimodem, aczkolwiek wyniki wracały do wartości wyjściowych w okresie obserwacji każdego cyklu.

**Wykres 3. Średnia zmiana wyniku MG-QOL15r w stosunku do wartości początkowej (populacja AChR-Ab+, N=129)**



Podobnie w przypadku wyników EQ-5D-5L, istotne statystycznie różnice między grupami utrzymywały się do 8 tygodni w obu cyklach leczenia (do 5 tygodni w skali VAS). W przeciwieństwie do grupy placebo, uczestnicy leczenia efgartigimodem wykazywali poprawę w każdej domenie EQ-5D-5L.



## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

### 6.2.1 Opracowania wtórne

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie występowania AE u osób leczonych którymkolwiek z czterech przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo, nie stwierdzono także różnic między parami leków.

Pacjenci leczeni belimumabem i rozanoliksizumabem mieli niższe ryzyko SAE w porównaniu pacjentami otrzymującymi placebo, podczas gdy pozostałe dwa leki (ekulizumab, efgartigimod) nie wykazywały znaczącej różnicy w porównaniu z placebo.

### 6.2.2 Opracowania pierwotne

W żadnej z grup nie odnotowano zgonów podczas badania.

U 65 (77%) z 84 pacjentów w grupie otrzymującej efgartigimod i u 70 (84%) z 83 pacjentów w grupie otrzymującej placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*, AE).

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Najczęstszymi AE były ból głowy, zapalenie nosogardła, nudności, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych. Częstość występowania bólu głowy była podobna w obu grupach; nudności, biegunka i zapalenie nosogardzieli występowały częściej wśród pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych występowały u większej liczby pacjentów leczonych efgartigimodem.

Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) zareportowano u czterech (5%) pacjentów leczonych efgartigimodem (trombocytoza, gruczolakorak odbytnicy, nasilenie miastenii, depresja) oraz u siedmiu pacjentów (8%) w grupie placebo (po jednym przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego, migotania przedsionków, kostnienia więzadeł kręgosłupa, infekcji górnych dróg oddechowych, kompresyjnego złamania kręgosłupa, nasilenia miastenii i przelomu miastenii).

W żadnej z grup nie odnotowano istotnych zmian w parametrach hematologicznych lub chemicznych (w tym obniżenia poziomu albumin), wynikach elektrokardiografii i parametrach życiowych.

**Tabela 13. Podsumowanie AE występujących u pacjentów w badaniu ADAPT (Howard 2021)**

	Efgartigimod n (%)	Placebo n (%)
Jakiegokolwiek AE	65 (77%)	70 (84%)
Jakiegokolwiek SAE	4 (5%)	7 (8%)
Jakiegokolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	3 (4%)	3 (4%)
Infekcja	39 (46%)	31 (37%)
Rekcja związana z podaniem leku (infuzją)	3 (4%)	8 (10%)
<b>Najczęstsze AE</b>		
Ból głowy	24 (29%)	23 (28%)
Zapalenie nosogardła	10 (12%)	15 (18%)
Mdłości	7 (8%)	9 (11%)
Biegunka	6 (7%)	9 (11%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	9 (11%)	4 (5%)

Zakażenie dróg moczowych	8 (10%)	4 (5%)
--------------------------	---------	--------

### 6.2.3 Dodatkowe informacje z ChPL

#### Dane z ChPL Vyvgart

##### Zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa ( $\leq$  stopnia 2. zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events). Ogólnie, zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

##### Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

**Tabela 14. Działania niepożądane (ChPL Vyvgart)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Infekcje dróg moczowych	
	Zapalenie oskrzeli	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ),
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ),

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność leczenia efgartigimodem oceniano w badaniu rejestracyjnym będącym 26 tygodniowym wielośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło porównanie odsetka osób z odpowiedzią wg skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia między grupami badanymi, w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab.

Wykazano, że więcej pacjentów z grupy otrzymującej efgartigimod wykazywało odpowiedź MG-ADL w pierwszym cyklu (44/65) w porównaniu do grupy placebo (19/64), OR=4,95 (95%CI:[2,21–11,53], p<0,0001).

Ponadto zaobserwowano poprawę wyników w zakresie jakości życia w grupie leczonych efgartigimodem względem grupy placebo. Uczestnicy wykazywali istotną poprawę wyniku w skali MG-QOL15r, we wszystkich 5 domenach EQ-5D-5L, jak również w EQ-5D -5L VAS.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77% pacjentów w grupie otrzymującej efgartigimod oraz 84% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Do najczęstszych AE należały ból głowy, zapalenie nosogardła, nudności, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych.

W analizie uwzględniono również przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych stosowanych w miastonii rzekomoporażnej.

Zgodnie z rankingiem SUCRA największą poprawę pod względem skuteczności w zakresie wyników MG-ADL wykazał ekulizumab (SUCRA, 0,9245), następnie ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,7538) i efgartigimod (SUCRA, 0,4464), które były skuteczniejsze niż placebo. Ekulizumab (SUCRA, 0,9315) zajął również pierwsze miejsce pod względem poprawy wyników QMG, następnie kolejno: belimumab (SUCRA, 0,6421) i efgartigimod (SUCRA, 0,5789) i ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,3031).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie występowania AE u osób leczonych którymkolwiek z czterech przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo.

Interpretując powyższe należy wziąć pod uwagę krótki czas trwania badania ADAPT. Zaraportowane dane dla jednego/dwóch cykli mogą nie odzwierciedlać dalszego trwania skuteczności leczenia. Niepewny jest również pozytywny wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie. Ponadto niejasne jest, kiedy należałoby zakończyć/przerwać leczenie po rozpoczęciu. Wątpliwości może budzić również bezpieczeństwo dawkowania częstszego niż w badaniu ADAPT (trwa badanie dotyczące różnych schematów dawkowania leku).

Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

W wyniku przeglądu opublikowanych analiz HTA zidentyfikowano jeden model farmakoekonomiczny, ICER 2021, w którym oceniano opłacalność kosztową dodania efgartigimodu alfa do standardowej terapii w porównaniu ze standardową terapią. W związku z powyższym ocenę ekonomiczną interwencji przeprowadzono przy pomocy modelu ICER 2021 dostosowanego do warunków polskich.

Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Model stanowi uproszczone odzwierciedlenie rzeczywistości.

#### 7.1.1. Założenia ogólne

- Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego;
- W analizie uwzględniono dwuletni horyzont czasowy, zgodny modelem ICER 2021. W badaniu rejestracyjnym ADAPT okres obserwacji wynosił 26 tygodni, w czasie których jedynie 6% (10/167) chorych otrzymało 3 cykle leczenia. Większość pacjentów zakończyło leczenie po 2 cyklach. Wyniki badania ADAPT sugerują, że efekty terapii ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania stosowania leku, w związku z czym dwuletni horyzont czasowy jest wystarczający do oceny efektów zdrowotnych terapii;
- Pojedynczy cykl modelowania ma długość 4 tygodni, co odpowiada długości jednego cyklu stosowania efgartigimodu alfa;
- Koszty i efekty zdrowotne zdyskontowano przy zastosowaniu stóp dyskonta wynoszących odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku;
- W analizie wykorzystano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której miarą efektu zdrowotnego jest liczba lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie analizy;
- Komparatorem dla efgartigimodu alfa dodanego do standardowej terapii jest terapia standardowa, którą zdefiniowano zgodnie z badaniem ADAPT jako stosowanie co najmniej jednego leku na uogólnioną miastenię rzekomoporażną z grup terapeutycznych: inhibitorów acetylocholinoesterazy, kortykosteroidów, niesteroidowych immunosupresantów;
- Wynikami analizy są koszty stosowania efgartigimodu alfa, koszty całkowite, liczba lat życia skorygowana o jakość oraz współczynniki kosztów do efektów zdrowotnych (CER – ang. Cost-effectiveness ratio);
- Parametry demograficzne: średni wiek i płeć przyjęto na podstawie badania ADAPT dla pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny;
- Masę ciała przyjęto na podstawie wyników danych niemieckich z 2021 roku, ze względu na brak aktualnych danych dla Polski.

#### 7.1.2. Założenia dotyczące odpowiedzi na leczenie i efektów klinicznych

- Zgodnie z analizą ICER 2013 prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie oszacowano na podstawie wyników drugorzędowego punktu końcowego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali QMG. Dane do modelu zaczerpnięto z badania ADAPT: dane dla pierwszego cyklu są dostępne zarówno w Charakterystyce produktu leczniczego Vyvgart jak i w publikacji Howard 2021, natomiast dla drugiego cyklu dostępne są w Charakterystyce produktu leczniczego Vyvgart. Ze względu na fakt, że większość pacjentów zakończyła udział w badaniu po drugim cyklu terapii, założono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi w drugim i kolejnych cyklach będzie stałe;
- Na podstawie danych z publikacji Howard 2021 oszacowano i uwzględniono w modelu ryzyko dyskontynuacji w trakcie pierwszego i drugiego cyklu terapeutycznego;
- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego;
- Ryzyko zgonu przyjęto na podstawie tablic trwania życia GUS dla populacji ogólnej. Ze względu na brak dowodów sugerujących zróżnicowanie śmiertelności ze względu na stopień nasilenia objawów miastonii rzekomoporażnej oraz fakt, że technologie w badaniu ADAPT nie były oceniane pod względem wpływu na przeżycie założono brak różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi technologiami.

### 7.1.3. Założenia dotyczące kosztów leczenia

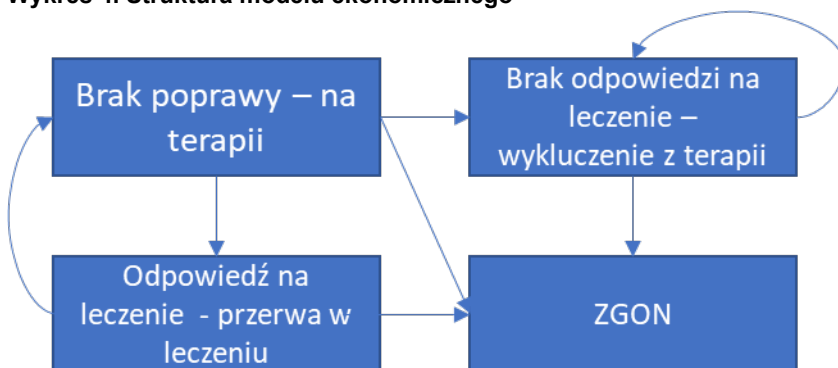
- Dawkowanie efgartigimodu alfa określono na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Vyvgart. Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie;
- W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni **od pierwszego wlewu** w poprzednim cyklu. W związku z powyższym przyjęto, że po skończeniu cyklu leczenia następuje okres przerwy w stosowaniu efgartigimodu o długości odpowiadającej jednemu cyklowi modelowania (4 tygodnie);
- Koszt efgartigimodu alfa oszacowano na podstawie danych z bazy EURIPID pobranych w dniu 20.01.2023.
- Koszt leków wchodzących w skład terapii standardowej określono na podstawie cen oficjalnych produktów leczniczych zawierających prednizon, pirydostygminę oraz azatioprynę zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. Należy zwrócić uwagę, że powyższe leki nie stanowią jedynych dostępnych w Polsce produktów leczniczych możliwych do zastosowania w analizowanym problemie zdrowotnym. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Kostera-Pruszczyk 2013; Farrugia 2020; Narayanaswami 2021 w leczeniu miastonii mogą być zastosowane także: prednizolon, metyloprednizolon, cyklosporyna A, cyklofosamid, rytuksymab, jednakże leki te nie są refundowane w leczeniu miastonii lub nie należą do grupy leków stosowanych w badaniu ADAPT. Z uwagi na uproszczony charakter analizy ekonomicznej ocenę kosztów ograniczono zatem do leków posiadających wskazanie refundacyjne inhibitorów acetylocholinoesterazy, kortykosteroidów, niesteroidowych immunosupresantów;
- Dawkowanie leków wchodzących w skład standardowej terapii przyjęto na podstawie: charakterystyk produktów leczniczych Mestinon i Encorton oraz publikacji Kostera-Pruszczyk 2013 i Farrugia 2020;
- Na podstawie analizy wytycznych Kostera-Pruszczyk 2013 i Farrugia 2020 przyjęto, że dawkowanie kortykosteroidów i azatiopryny ulega zmniejszeniu w po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do kortykosteroidów możliwe są dwa schematy dawkowania: intensywny, w którym rozpoczyna się terapię od wysokiej dawki oraz stopniowy, w którym rozpoczyna się od niskiej dawki zwiększanej co kilka dni o ok. 5 mg aż do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Reżim wysokodawkowy uznawany za skuteczny najczęściej jednak prowadzi do przejściowego nasilenia objawów choroby w ciągu pierwszych dni stosowania a dopiero potem poprawę stanu klinicznego. Może to wiązać się z niemożliwym do zmierzenia ubytkiem jakości życia i przez to zaburzeniem wyników analizy. W związku z powyższym do wyceny kosztów kortykosteroidów przyjęto reżim stopniowy;
- Koszt podania efgartigimodu alfa przyjęto na podstawie wyceny świadczenia zabiegowego realizowanego w warunkach ambulatoryjnych „Wlew dożylny innej substancji leczniczej”. Leki uwzględnione w ramach terapii standardowej są dostępne w postaci tabletek w związku z czym przyjęto że koszt ich podania jest zerowy;
- Nie uwzględniono kosztów monitorowania;
- Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych.

## 7.2. Model farmakoeconomiczny

### 7.2.1. Struktura modelu

Na poniższym grafie przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego, którą zaczerpnięto z analizy ICER 2021.

Wykres 4. Struktura modelu ekonomicznego



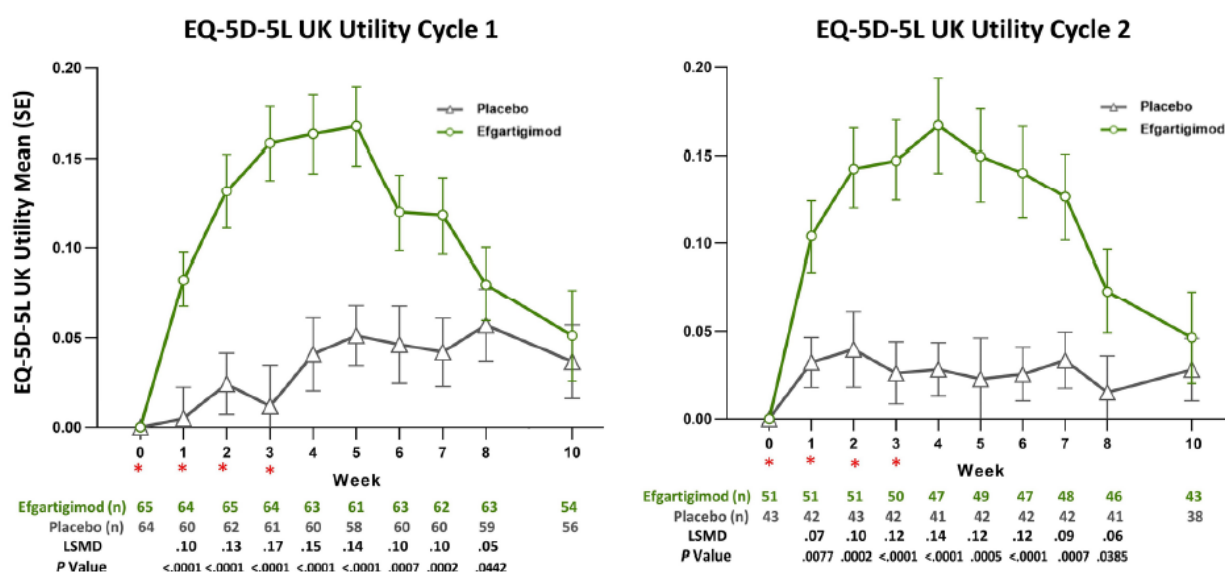
W modelu uwzględniono 4 stany. Stan „Brak poprawy – na terapii” jest stanem początkowym, w których chorzy rozpoczynają leczenie. W tym stanie stosowane jest standardowe leczenie z lub bez dodania efgartigimodu alfa.

Stan „odpowiedź na leczenie – przerwa w leczeniu” występuje w przypadku stwierdzenia redukcji objawów w skali QMG o co najmniej 3 punkty. W tym stanie chorzy stosują standardowe leczenie w zredukowanych dawkach. Przyjęto, że chory przebywa w tym stanie przez jeden cykl, po którym następuje nawrót i przechodzi do stanu „brak poprawy – na terapii”. Stan „brak odpowiedzi na leczenie – wykluczenie z terapii” następuje w przypadku braku odpowiedzi na terapię. W tym stanie stosowane jest standardowe leczenie. Pacjent, który wejdzie do tego stanu nie może powrócić już na terapię z zastosowaniem efgartigimodu alfa. Z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu ZGON. ZGON jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że chory, który wejdzie do tego stanu nie może powrócić do innych stanów.

### 7.2.1. Jakość życia

W badaniu ADAPT wykazano, że dodanie efgartigimodu alfa statystycznie istotnie poprawia jakość życia mierzoną przy pomocy EQ-5D.

Wykres 5. Zmiana jakości życia w badaniu ADAPT



Źródło: Sacca 2023

Na powyższej ilustracji przedstawiono zmiany jakości życia w stosunku do rozpoczęcia cyklu w dwóch kolejnych cyklach leczenia w badaniu ADAPT. Na podstawie wizualnej oceny wykresów można przyjąć wniosek, że wpływ stosowanych terapii na jakość życia jest podobny w pierwszym i drugim cyklu. Należy jednak zauważyć, że jakkolwiek jakość życia wzrasta gdy lek jest stosowany, to uzyskana poprawa nie utrzymuje się po odstawieniu leku.

W związku z powyższym jakość życia w modelu mierzono w dwóch punktach czasowych: na początku cyklu modelowania i na końcu cyklu modelowania. Następnie jakość życia chorego w danym stanie i w danym czasie wyznaczono jako średnią z początkowej i końcowej wartości odpowiadającej stanowi w modelu w którym się znajduje.

Zmianę użyteczności na początku i na końcu stanu określono na podstawie danych z publikacji Sacca 2023 odczytanych z wykresu dla cyklu 1.

### 7.2.1. Zestawienie parametrów i danych wejściowych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów modelu:

Tabela 15. Parametry modelu ekonomicznego

Parametr	Wartość	Źródło
Horizont czasowy	2 lata	ICER 2021
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT

Parametr	Wartość			Źródło
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%			Wytyczne AOTMiT
Średni wiek chorych	46,9			Howard 2021
Odsetek kobiet	0,67			Howard 2021
Średnia masa ciała kobiet	69,2 kg			Destatis.de
Średnia masa ciała mężczyzn	85,9 kg			Destatis.de
Prawdopodobieństwo przerwania terapii w zależności od cyklu i stosowanej terapii	Cykl	EFT + CT	CT	Howard 2021 (suplement)
	1 cykl	4,8% (4/84)	10,8% (9/83)	
	2 i kolejne cykle	1,6% (1/63)	1,8% (1/57)	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w zależności od cyklu i stosowanej terapii	Cykl	EFT + CT	CT	Howard 2021, Charakterystyka produktu leczniczego Vyvgart.
	1 cykl	63,1% (41/65)	14,1% (9/64)	
	2 i kolejne cykle	47,1% (24/51)	11,6% (5/43)	
Początkowa jakość życia (przyjęta dla stanu "brak poprawy – na terapii" oraz „brak odpowiedzi na leczenie – wykluczenie z terapii”)	0,47			ICER 2021, na podstawie Barnett 2021
Zmiana jakości życia w czasie od 0 do 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu EFG+CT	0,16			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Zmiana jakości życia w czasie od 0 do 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu CT	0,03			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Zmiana jakości życia w czasie od 4 do 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu EFG+CT	0,06			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Zmiana jakości życia w czasie od 4 do 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu CT	0,08			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Zmiana jakości życia w czasie od 8 do 10 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu EFG+CT	0,05			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Zmiana jakości życia w czasie od 8 do 10 tyg. od rozpoczęcia leczenia w ramieniu CT	0,04			Sacca 2023 (odczytane z wykresu)
Jakość życia w stanie ZGON	0			Założenie
Odsetek pacjentów stosujących mestinon w ramach leczenia standardowego	59% (17% + 83%/2)			W badaniu ADAPT [Howard 2021] 17% chorych nie stosowało ani kortykosteroidów ani niesteroidowych immunosupresantów. Ci chorzy musieli zatem stosować pirydostygminę. W przypadku pozostałych pacjentów założono, że połowa z nich stosowała pirydostygminę

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy w ramach leczenia standardowego	75%	Howard 2021
Odsetek pacjentów stosujących azatioprynę w ramach leczenia standardowego	60%	Howard 2021

### 7.2.2. Koszt efgartigimodu alfa

Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta (patrz punkt 5.1 ChPL). W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie. U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew (patrz punkt 6.6)”;

Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 1 kraju. Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii. Na podstawie powyższych danych przyjęto, że koszt jednej fiołki efgartigimodu alfa wynosi 39311,05 tys. PLN.

Przyjęto założenie, że jednostką rozliczeniową jest 1 mg.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu efgartigimodu alfa w cyklu leczenia:

**Tabela 16. Koszt efgartigimodu w przeliczeniu na cykl leczenia**

Parametr	Wartość
Przeciętna dawka jednorazowa	747,67 mg
Przeciętny koszt za dawkę	
Liczba dawek w cyklu	4
Koszt w cyklu	

### 7.2.2. Koszt leczenia standardowego

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie i koszt w przeliczeniu na cykl leków wchodzących w skład leczenia standardowego.

**Tabela 17. Koszt leczenia standardowego**

Terapia standardowa	Dawkowanie	Średnia dawka dobową (mg)	Koszt w przeliczeniu na miligram	Koszt w przeliczeniu na cykl
Mestinon	Dawka dobową wynosi zwykle od 300 mg do 1200 mg, choć u niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie większych dawek [Chpl Mestinon]	750		
Prednizon (dawka początkowa)	Rozpoczyna się od 0,2-0,3 mg/kg/dobę zwiększając co kilka dni o 5 mg. Dawka docelowa 1mg/kg mc/dobę [Chpl Encorton, Kostera-Pruszczyk 2013]	62,52		



Terapia standardowa	Dawkowanie	Średnia dawka dobową (mg)	Koszt w przeliczeniu na miligram	Koszt w przeliczeniu na cykl
Prednizon (dawka podtrzymująca)	Po uzyskaniu poprawy stopniowo redukują się dawkę do najniższej skutecznej dawki. Często skuteczne są dawki 0,2-03 mg/kg mc. [Kostera-Pruszczyk 2013]	18,69	■	■
Azatiopryna (dawka początkowa)	2,5 mg/kg/dobę [Kostera-Pruszczyk 2013, Farrugia 2013]	186,92	■	■
Azatiopryna (dawka podtrzymująca)	1,5 mg/kg/dobę [Kostera-Pruszczyk 2013]	112,15	■	■

### 7.2.3. Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy farmakoekonomicznej. Należy podkreślić, że poniższe wyniki stanowią jedynie przybliżony miernik efektywności kosztowej efgartigimodu alfa, ze względu na znacznie uproszczony charakter modelu.

**Tabela 18. Wyniki analizy farmakoekonomicznej - zdyskontowane**

Wynik	EFG+CT	CT	EFG+CT vs CT
QALY	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■
Koszt efgartigimodu alfa	■	■	■
Koszt CT	■	■	■
Koszt podania	■	■	■
CUR	■	■	■

Koszt efgartigimodu alfa w horyzoncie dwuletnim wyniesie ■. W tym czasie chory otrzyma średnio 1,5 cykli terapeutycznych.

Koszt całkowity w ramieniu EFG+CT wyniesie ok. ■. Koszt całkowity w ramieniu CT wyniesie ok. ■. Dodatkowo efgartigimodu alfa do standardowej terapii poprawi liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,01 w horyzoncie dwuletnim.

Z uwagi na fakt, że kolejne cykle leczenia są stosowane zgodnie z oceną kliniczną, liczba cykli może się różnić w zależności od pacjenta. Zakładając, że pacjent będzie stosować lek przez pełne dwa lata (tj. nie zostanie wykluczony w ciągu dwóch lat z programu lekowego) przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Vyvgart tj. 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie, częstotliwości cykli wynoszącej 7 tygodni (najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu) oszacowano koszty efgartigimodu alfa dla pacjentów ważących 70 kg i 120 kg. Wyniki analizy scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 19. Wyniki analizy farmakoekonomicznej - niezdykontowane**

Waga pacjenta	Koszt efgartigimodu alfa na cykl	Liczba cykli w horyzoncie dwuletnim	Koszt całkowity efgartigimodu alfa
70	■	14,91*	■
120	■	14,91*	■

### 7.2.2. Ograniczenia analizy

- Analizę wykonano przy pomocy bardzo uproszczonego modelu, w którym nie uwzględniono wydatków związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych i kosztów monitorowania. Biorąc jednak pod uwagę skalę kosztu technologii ocenianej można wnioskować, że te kategorie nie wpłyną na wnioskowanie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z kolejnymi liniami leczenia, w których mogą być zastosowane inne kosztochłonne technologie medyczne takie jak plazmafereza lub immunoglobuliny,

rytuksymab. Technologie te mogą generować wysokie koszty, jednak ze względu na brak dowodów klinicznych dotyczących ich stosowania w kontekście terapii z zastosowaniem efgartigimodu nie zostały włączone do analizy.

- Z uwagi na to, że tylko część danych z badania ADAPT była dostępna dla populacji z obecnością przeciwciał AChR, wartości niektórych parametrów oszacowano w oparciu o dane z pełnej populacji z badania.
  - Parametrami, które oszacowano na podstawie podgrupy pacjentów z obecnością przeciwciał AChR są:
    - Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w zależności od cyklu i stosowanej terapii
  - Parametrami, które oszacowano na podstawie pełnej populacji z badania są:
    - Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w zależności od cyklu i stosowanej terapii.

#### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie MEDLINE w wyniku, którego odnaleziono jedną publikację, w której przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, w której porównano koszty i efekty stosowania efgartigimodu alfa dodanego do terapii standardowej z terapią standardową. Na podstawie przeglądu pozycji bibliograficznych w tej analizie odnaleziono dodatkowo jedną publikację do tej samego badania opisującą bardziej szczegółowo model farmakoekonomiczny. W wyniku wyszukiwania w bazie MEDLINE oraz przeglądu pozycji bibliograficznych zidentyfikowano i włączono dwie publikacje.

Ponadto, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk> oraz walijska i irlandzka Agencja;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Kanada – <http://www.cadth.ca> oraz <http://www.pcodr.ca>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>;
- Australia – <http://www.health.gov.au>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se>;

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.02.2023 r.

Do przeglądu systematycznego włączono 2 analiz. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy	
Gemeinsame Bundesausschuss  G-BA 2023  Niemcy  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/#beschluesse</a>	Decyzja z dnia 16 lutego 2023 r o zmianie Dyrektywy Lekowej (AM-RL) w wersji z dnia 18 grudnia 2008 r./22.  Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną myasthenia gravis (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).	Nie dotyczy	Roczne koszty terapii:	
			Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €
			Terapia standardowa dostosowana do pacjenta	
			Azathioprin	323,43 € - 477,64 €
			Prednisolon	47,71 € - 103,44 €
			Prednison	52,12 € - 119,32 €
			Pyridostigminbromid	194,80 € - 5 038,75 €
			Neostigminmetilsulfat	Indywidualnie dla pacjenta
			Distigminbromid	1 181,43 €
			Mycophenolat Mofetil	549,51 € - 2 747,57 €

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy		
Tice 2021 (ICER 2021), Tice 2022	Analizę przeprowadzono przy pomocy modelu Markowa w dwuletnim horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia (w tym ZGON). Parametryzacji modelu dokonano na podstawie wyników badania ADAPT. Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie obejmowały: koszt efgartigimodu, koszt hospitalizacji, koszt wizyt na ratunkowych. <b>Należy zwrócić uwagę, na fakt, że w momencie opracowania modelu koszt jednostkowy efgartigimodu alfa był nieznanym.</b> W związku z czym koszt interwencji oszacowano jako średnią z kosztu ekulizumabu oraz IVIG. Użyteczności zaczerpnięto z publikacji Barnett 2021.	EFG+CT vs CT	Wynik	EFG+CT	CT
			Koszt całkowity	692 700 USD	94 800 USD
			Koszt efgartigimodu alfa	595 100. USD	n.d.
			QALY	1,27	0,98
			Liczba lat życia	1,93	1,93
			Należy zwrócić uwagę, że wynik QALY w ramieniu CT modelu ICER jest podobny do wyniku QALY w ramieniu CT w niniejszej analizie, pomimo różnych przyjęcia źródeł użyteczności. Wynik QALY w ramieniu EFG+CT jest większy niż w niniejszej analizie. Jest to spowodowane tym, że w niniejszej analizie wykorzystano użyteczności z badania Sacca 2023, w którym oceniano efgartigimod. W badaniu tym wykazano, że jakość życia chorych poprawia się przejściowo – w 4 tyg. po zakończeniu cyklu leczenia efekty zdrowotne nie różnią się statystycznie od uzyskanych w ramieniu komparatora. Należy też zwrócić uwagę, że w publikacji Tice 2021 nie opisano założeń dotyczących przejścia chorych ze stanu „poprawa” do stanu „brak poprawy”. Może to oznaczać, że pacjenci dłużej pozostają w stanie „poprawa” co generuje wyższe wyniki zdrowotne		

## Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania analiz HTA odnaleziono 3 dokumenty. Według raportu G-BA roczne koszty efgartigimodu alfa w przeliczeniu na pacjenta znajdują się w przedziale od 69 tys. do 509 tys. EUR. Według modelu ICER 2021 zastosowanie efgartigimodu alfa generuje dodatni efekt zdrowotny w postaci wzrostu QALY w horyzoncie dwuletnim. Należy jednak zwrócić uwagę, że model ICER 2021 został opracowany na wczesnym etapie rozwoju efgartigimodu alfa, kiedy technologia ta nie była jeszcze zarejestrowana, w związku z czym nie uwzględniono np. dawkowania zgodnego z rejestracją ani rzeczywistych kosztów terapii.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu leczenia uzupełniającego do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
- Walia – <http://www.awmsg.org>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca> oraz <http://www.pcodr.ca>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en>;
- 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>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se>;

**Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2023 Anglia <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986</a>	uogólniona miastenia zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	w trakcie	Opracowanie w trakcie, przewidywana data publikacji wyników: 18 października 2023 r.
Scottish Medicines Consortium SMC 2023 Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/efgartigimod-alfa-vyvgart-full-smc2561">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/efgartigimod-alfa-vyvgart-full-smc2561</a>	Uzupełnienie standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), którzy mają receptor antyacetylocholinowy dodatni (AChR-Ab+)	w trakcie	Brak informacji o terminie publikacji
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2022 Walia <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/efgartigimod-alfa-vyvgart">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/efgartigimod-alfa-vyvgart</a>	uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE.
Haute Autorité de Santé HAS 2023 Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359145/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359145/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa</a>	uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)	pozytywna	Komisja uważa, że produkt VYVGART (efgartigimod alfa), oprócz standardowego leczenia obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, zapewnia poprawę usług medycznych świadczonych w mniejszym stopniu (ASMR IV) w strategii terapeutycznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią autoimmunologiczną i przeciwciałami z przeciwciałami receptora antyacetylocholin (ARCh)
Gemeinsame Bundesausschuss G-BA 2023 Niemcy <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/#beschluesse</a>	uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną myasthenia gravis (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR).	pozytywna	W dokumencie wskazano, że leczenie efgartigimodem alfa musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób nerwowomięśniowych.

### Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską HAS i niemiecką G-BA. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE oraz szkocki SMC.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Koszt efgartigimodu alfa w horyzoncie dwuletnim wyniesie ok. [REDACTED]. W tym czasie chory otrzyma średnio 1,5 cykli terapeutycznych.

Koszt całkowity w ramieniu EFG+CT wyniesie [REDACTED]. Koszt całkowity w ramieniu CT wyniesie [REDACTED]. Dodatkowo efgartigimodu alfa do standardowej terapii poprawi liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,01 w horyzoncie dwuletnim.

Z uwagi na fakt, że kolejne cykle leczenia są stosowane zgodnie z oceną kliniczną, liczba cykli może się różnić w zależności od pacjenta. Zakładając, że pacjent będzie stosować lek przez pełne dwa lata (tj. nie zostanie wykluczony w ciągu dwóch lat z programu lekowego) przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Vyvgart tj. 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie, częstotliwości cykli wynoszącej 7 tygodni (najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu) to niedyskontowane koszty efgartigimodu alfa dla pacjentów ważących 70 kg i 120 kg wyniosą odpowiednio [REDACTED].

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- Krótki czas trwania badania ADAPT (26 tyg.);
- Jeszcze niedostępne pełne dane z badania otwartego ADAPT+;
- Jakość przeglądu z metaanalizą oceniono na bardzo niską wg AMSTAR 2.

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 56 ośrodków z 14 krajów (w tym europejskich). Większość uczestników stanowiły osoby rasy białej – w grupie placebo 87%, a w grupie interwencji 82%.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Ocenę ekonomiczną efgartigimodu alfa przeprowadzono przy wykorzystaniu uproszczonego modelu ekonomicznego, którego strukturę zaczerpnięto z analizy ICER 2021.

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty wynikające ze zużycia interwencji i komparatora, czyli technologii lekowych. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów monitorowania oraz kosztów technologii stosowanych w kolejnych liniach leczenia takich jak plazmafereza, rytuksymab czy immunoglobuliny.

W odniesieniu do danych klinicznych niepewność wynika z ekstrapolacji efektów zdrowotnych po za horyzont badania. W badaniu klinicznym chorzy mogli otrzymać do trzech cykli leczenia, przy czym należy zwrócić uwagę, że ostatni cykl otrzymało jedynie 10 (7 w ramieniu efgartigimodu alfa, 3 w ramieniu placebo) pacjentów. Większość pacjentów zakończyła leczenie po pierwszym lub drugim cyklu.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

W modelu przyjęto, że pacjenci, którzy nie odpowiedzą na leczenie zostaną wykluczeni z możliwości kontynuowania leczenia efgartigimodem alfa, natomiast pacjenci, którzy odpowiedzą na leczenie stosują przerwę w leczeniu. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Vyvgart, najkrótsza przerwa w leczeniu trwała 3 tygodnie. Z uwagi na to, że cykl modelowania wynosi 4 tygodnie w modelu przyjęto, że przerwa w leczeniu jest równa długości jednego cyklu modelowania. Należy zwrócić uwagę, że przerwa w leczeniu po odpowiedzeniu na leczenie może trwać dłużej, jednak zarówno w Charakterystyce produktu leczniczego Vyvgart, jak i w badaniach klinicznych nie odnaleziono bardziej dokładnych informacji na temat długości przerwy pomiędzy kolejnymi cyklami. Jednocześnie z badań dotyczących jakości życia u chorych stosujących efgartigimod alfa wynika, że efekt zdrowotny po ok. 4 tygodniach zanika i jest nieróżniący w stosunku do komparatora, co stanowi uzasadnienia przyjęcia założenia o 4-tygodniowej przerwie pomiędzy cyklami.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 26 tygodni, podczas gdy terapia miastonii jest długotrwała;
- wyraźna poprawa MG-ADL i QMG po pierwszym cyklu spada w 8 tygodniu;
- ze względu na krótki czas trwania badania rejestracyjnego, niepewny jest długofalowy wpływ na jakość życia chorych z miastenią, aktualnie dostępne dane nie wskazują jednoznacznie na utrzymywanie się efektu w czasie;
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie ADAPT+);
- w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztocłonnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).

#### Szczegółowe warunki stosowania:

Dawkowanie, droga podania, sposób podawania, czas stosowania, modyfikacje dawki

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Monitorowanie

- Badania przed rozpoczęciem leczenia:
  - Rozpoznanie myasthenia gravis potwierdzone połączeniem odpowiednich objawów przedmiotowych i podmiotowych
  - Dodatni wynik testu na obecność przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholin.

- Badania w trakcie leczenia:

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart należy:

- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia;
- monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję (tj. w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu). W razie wystąpienia reakcji wlew należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu podawanie można wznowić, w razie potrzeby w wolniejszym tempie;
- ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby w przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych;
- podczas leczenia z wykorzystaniem produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej;
- zmiana wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej;

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- osiągnięcie poprawy wyniku odpowiedzi w skali MG-ADL -  $\geq$  2-punktowa redukcja całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymująca się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie

- osiągnięcie poprawy wyniku odpowiedzi w skali QMG –  $\geq 3$ -punktowa redukcja całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymująca się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie.



## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Howard 2021</b>	Howard JF et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Jul;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Aug;20(8):e5. PMID: 34146511.
<b>Howard 2019</b>	Howard JF et al. Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. <i>Neurology.</i> 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673. doi: 10.1212/WNL.0000000000007600. Epub 2019 May 22. PMID: 31118245; PMCID: PMC6556100.
<b>Sacca 2023</b>	Saccà F et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). <i>J Neurol.</i> 2023 Jan 4. doi: 10.1007/s00415-022-11517-w. Epub ahead of print. PMID: 36598575.
<b>Song 2022</b>	Song Z et al. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Frontiers in Pharmacology</i> 2022, 12, 790834.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016</b>	Sanders DB. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. <i>Neurology.</i> 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790. Epub 2016 Jun 29. Dostęp online: <a href="https://n-neurology.org.translate.goog/content/87/4/419? x tr sl=en&amp; x tr ti=pl&amp; x tr hl=pl&amp; x tr pto=sc">https://n-neurology.org.translate.goog/content/87/4/419? x tr sl=en&amp; x tr ti=pl&amp; x tr hl=pl&amp; x tr pto=sc</a> (27.01.2023 r.)
<b>Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020</b>	Narayanaswami P et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. <i>Neurology.</i> 2021;96(3):114-122. Dostęp online: <a href="https://n.neurology.org/content/96/3/114">https://n.neurology.org/content/96/3/114</a> (27.01.2023 r.)
<b>ABN 2016</b>	Sussman J et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. <i>Pract Neurol</i> 2015;15:199–206. doi:10.1136/practneurol-2015-001126 Dostęp online: <a href="https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nyas.13503">https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nyas.13503</a> <a href="https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/3/199.full.pdf">https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/3/199.full.pdf</a> (31-01-2023)
<b>ABN 2018</b>	Sussman J. et al. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2018 Jan;1412(1):166-169. doi: 10.1111/nyas.13503. Epub 2017 Nov 9. Dostęp online: <a href="https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.13503">https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.13503</a> (31-01-2023)
<b>PTCHNM 2018</b>	Maria H. Strugalska-Cynowska. Miastenia i zespoły miasteniczne, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa 2018 Dostęp online: <a href="https://www.ptchnm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia_zesp_miast.pdf">https://www.ptchnm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia_zesp_miast.pdf</a> (31-01-2023)
<b>AWMF 2017</b>	Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Dostęp online: <a href="https://www.awmf.org/030-0871_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-abgelaufen.pdf">https://www.awmf.org/030-0871_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-abgelaufen.pdf</a> (31.01.2023 r.)
<b>HAS 2015</b>	Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est Myasthénie autoimmune. 2015 Dostęp online: <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf</a> (31.01.2023 r.)
<b>The Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG 2015</b>	Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice Hiroyuki Murai Department of Neurology, Neurological Institute, Kyushu University, Fukuoka. 2014 Dostęp online: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen3.12180/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen3.12180/pdf</a>
<b>PTN 2013</b>	Anna Kostera-Pruszczyk. Postępowanie terapeutyczne w miastemii Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2013; 9 (1): 11–15 Dostęp online: <a href="https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/34861/25430">https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/34861/25430</a> (27.01.2023 r.)

<b>EFNS/ENS 2010 (Europa)</b>	Skeiea G. O. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology 2010, 17:893–902 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019. Dostęp online: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Szczekliak 2021</b>	Interna Szczeklika 2021, pod red. Gajewski P., Nowotwory limfoproliferacyjne – Szpiczak plazmocytowy, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 2339 - 2341
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny. Wyniki badań bieżących. Dostęp online: <a href="https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx">https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx</a> (22.01.2023 r.)
<b>EMA Vyvgart - ChPL</b>	EMA (2021). Vyvgart: Produkt Information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf</a> (18.01.2023 r.)
<b>EMA Vyvgart Assessment report</b>	EMA (2022). Vyvgart: Assessment report Vyvgart International non-proprietary name: efgartigimod alfa Procedure No. EMEA/H/C/005849/0000 Dostęp online: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (18.01.2023 r.)
<b>Protocol Number: ARGX-113-1704 (ADAPT)</b>	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness Dostęp online: <a href="https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/88/NCT03669588/Prot_000.pdf">https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/88/NCT03669588/Prot_000.pdf</a> (18.01.2023 r.)
<b>EC: Vyvgart</b>	European Commission: Union Register of medicinal products for human use: Vyvgart Dostęp online: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1674.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1674.htm</a> (18.01.2023 r.)
<b>Orphanet (2014)</b>	Myasthenia gravis. Orpha number: ORPHA 589. Dostęp online: <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=PL&amp;Expert=589">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=PL&amp;Expert=589</a> (18.01.2023 r.)

## WYKAZ TABEL

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	9
Tabela 2. Wagi niesprawności .....	13
Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z kategorią: Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8-G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79.7) ..	13
Tabela 4. Skala Myasthenia Gravis Composite (MGC).....	15
Tabela 5. Odnalezione i włączone do analizy wytyczne kliniczne.....	18
Tabela 6. Zestawienie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	26
Tabela 7. Podsumowanie wyników wyszukiwania w Biomedtracker (data 02.03.2023) .....	30
Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy .....	35
Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	36
Tabela 10. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 .....	39
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 .....	40
Tabela 12. Podsumowanie wyników pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ADAPT...	43
Tabela 13. Podsumowanie AE występujących u pacjentów w badaniu ADAPT (Howard 2021).....	49
Tabela 14. Działania niepożądane (ChPL Vyvgart) .....	50
Tabela 15. Parametry modelu ekonomicznego.....	54
Tabela 16. Koszt efgartigimodu w przeliczeniu na cykl leczenia.....	56
Tabela 17. Koszt leczenia standardowego .....	56
Tabela 18. Wyniki analizy farmakoekonomicznej - zdyskontowane .....	57
Tabela 18. Wyniki analizy farmakoekonomicznej - niezdykontowane.....	57
Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych.....	58
Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego .....	60
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 16.02.2023) .....	68
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE <i>via</i> PubMed (data wyszukiwania 16.02.2023) ...	68
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 16.02.2023) .....	68
Tabela 21. Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniach miastenia .....	69
Tabela 25. Leki na receptę we wskazaniu miastenia.....	76
Tabela 23. Program Lekowy 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) .....	77

## WYKAZ WYKRESÓW

Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019 .....	12
Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019 .....	12
Wykres 3. Średnia zmiana wyniku MG-QOL15r w stosunku do wartości początkowej .....	47
Wykres 4. Struktura modelu ekonomicznego .....	53
Wykres 5. Zmiana jakości życia w badaniu ADAPT .....	54

## ZAŁĄCZNIKI

### Załącznik nr 1 Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 16.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	efgartigimod alfa.af	67
#2	efgartigimod alpha.af.	0
#3	efgartigimod alfa-fcab.af.	3
#4	efgartigimod.af.	171
#5	ARGX-113.af.	24
#6	argx 113.af.	24
#7	argx113.af.	0
#8	Vyvgart.af.	4
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	173
#10	(efgartigimod alfa or efgartigimod alpha or efgartigimod alfa-fcab or efgartigimod or ARGX-113 or argx 113 or argx113 or Vyvgart).ab,kf,kw,ti	128

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 16.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"efgartigimod alfa" [Supplementary Concept]	6
#2	efgartigimod alpha[Title/Abstract]	0
#3	efgartigimod alfa-fcab[Title/Abstract]	1
#4	efgartigimod[Title/Abstract]	48
#5	ARGX-113[Title/Abstract]	4
#6	argx 113[Title/Abstract]	4
#7	argx113[Title/Abstract]	3
#8	Vyvgart[Title/Abstract]	3
#9	(((((Vyvgart[Title/Abstract] OR (argx113[Title/Abstract])) OR (argx 113[Title/Abstract])) OR (ARGX-113[Title/Abstract])) OR (efgartigi-mod[Title/Abstract])) OR (efgartigimod alfa-fcab[Title/Abstract])) OR ("efgarti-gimod"[All Fields] AND "alpha"[Title/Abstract])) OR ("efgartigimod alfa" [Supplementary Concept])	49

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 16.02.2023)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(*efgartigimod alfa) (Word variations have been searched)	8
#2	efgartigimod alpha	1
#3	efgartigimod alfa-fcab	1
#4	efgartigimod	74
#5	ARGX-113	29
#6	argx 113	30
#7	argx113	0
#8	Vyvgart	0
#9	Vyvgart):ti,ab,kw OR (efgartigimod):ti,ab,kw OR (efgartigimod alfa):ti,ab,kw OR (ARGX-113):ti,ab,kw OR (efgartigimod alfa-fcab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	82

## Załącznik nr 2 Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniu miastenia

Tabela 25. Zestawienie wcześniejszych ocen Agencji we wskazaniach miastenia

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mestion Retard, Mestionon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: • Mestionon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg • Mestionon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Główne argumenty decyzji Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi pirydostygmina należy to leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastenii. Od dnia wydania poprzedniego Stanowiska nie pojawiły się nowe dane, które wskazywałyby niezasadność dalszego finansowania leku. W związku z powyższym Rada uznaje Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 78/2021 z dnia 21.06.2021 r. 2 kontynuowanie finansowania pirydostygminy w ramach importu docelowego za zasadne.</p>
<p>Rekomendacja nr 78/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mestionon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestionon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestionon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Mestionon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestionon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedną aktualizację rekomendacji klinicznych (AAN 2020), w której zalecenia dotyczące stosowania pirydostygminy w miastenii pozostały takie same jak w wersji uwzględnionej w rekomendacji z roku 2018 (AAN 2016).</p> <p>W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na brak zasadności finansowania pirydostygminy w leczeniu miastenii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek należy do leków pierwszego rzutu, stosowanych w objawowym leczeniu miastenii. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych pirydostygminy w przedmiotowym wskazaniu można uznać za zasadne.</p>
<p>Rekomendacja nr 97/2019 z dnia 6 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>(...) Natomiast negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Calcort we wskazaniach miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Mestionon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestionon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestionon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestionon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych ww. postaci bromku pirydostygminy w ocenianym wskazaniu.</p> <p>W odnalezionym badaniu (Sieb 2010), dotyczącym oceny skuteczności oraz tolerancji na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu, odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastenii (według skali BMGS). Wykazano również poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą narzędzia EuroQoL oraz narzędzia VAS). Profil bezpieczeństwa był akceptowalny – w okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto, wnioski autorów badania wskazują na możliwość zwiększenia dziennej dawki bromku pirydostygminy przy jednoczesnej redukcji częstości zdarzeń niepożądanych. Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, małą liczebność populacji badanej, możliwość zakłócenia efektu terapii pirydostygminą o przedłużonym uwalnianiu przez terapie towarzyszące.</p> <p>Należy również wskazać, że nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania bromku pirydostygminy w postaci syropu, przy czym biorąc pod uwagę dane Ministerstwa Zdrowia postać</p>

	<p>ta jest rzadko stosowana w praktyce, jednak może być szczególnie przydatna w terapii pacjentów odczuwających trudności w polykaniu, co jest związane z zajęciem mięśni opuszkowych.</p> <p>Znakomita większość wytycznych klinicznych uznaje za standard postępowania w leczeniu miastonii stosowanie bromku pirydostrygminy. W wytycznych podkreśla się zalety inhibitorów cholinesterazy, do których należy oceniana technologia, obejmujące m.in.: szybkie działanie, bezpieczeństwo oraz brak długotrwałych skutków ubocznych. Jednak wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do produktów leczniczych zawierających pirydostryginę w postaci tabletek.</p> <p>Oszacowania Agencji wskazują, że koszt refundacji w ramach importu docelowego jednego opakowania Mestinon Retard (50 tabletek) wynosi 760 PLN, Mestinon Retard (100 tabletek) 1 500 PLN, a koszt refundacji Mestinon syrop (473 ml w opakowaniu), wynosi 5 200 PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt NFZ za 1 opakowanie refundowanego już we wskazaniu miastenia leku Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg (150 tabletek w opakowaniu) wynosi 111,86 PLN. Istotne jest także wskazanie, że przy założeniu maksymalnego dziennego dawkowania, roczny koszt terapii Mestinon Retard jest 6 razy droższy niż postać aktualnie refundowana, natomiast koszt terapii Mestinon syrop jest około 92 razy droższy niż koszt terapii aktualnie refundowanego Mestinon 60 mg.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 334/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990049851) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia. Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych ,co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 335/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990049875) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia. Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych ,co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 336/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990049882) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia. Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych ,co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania.</p>
<p>Rekomendacja nr 242/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851; – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875; – IgVena</p>

<p>produktów leczniczych: IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>(Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyn ki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wyn kających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylne ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaj jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 327 – 333 /2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzone opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia.</p> <p>Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych, co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania</p>
<p>Rekomendacja nr 241/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; Rekomendacja nr 241/2014 Prezesa AOTM z dnia 17 listopada 2014 r. 2 – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale</p>

<p>roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; Octagam, Immunoglobulinum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894;.</p> <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawane jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo-efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 278-284/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990425143, we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8</p>
<p>Rekomendacja nr 222/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Kiovig,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143 – Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 – Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 – Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 – Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 – Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 w ramach uzgodnionego programu</p>



<p>roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznanej jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznych wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 285-289/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725823) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, kod EAN 5909990725823, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8.</p>
<p>Rekomendacja nr 223/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum),</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, kod EAN 5909990725823; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN 5909990725786; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, kod EAN 5909990725793; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, kod EAN 5909990725809; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml, kod EAN 5909991078676; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami</p>

<p>roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawane jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniem uwzględnionym w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 290/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990354412) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8</p>
<p>Rekomendacja nr 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p> <p>Uzasadnienie</p>

<p>sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznana jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> <p>Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p>Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniem uwzględnionym w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”</p>
---	--

## Załącznik nr 3 Wyciąg z obwieszczenia w zakresie produktów leczniczych we wskazaniu miastenia

Tabela 26. Leki na receptę we wskazaniu miastenia

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	On/Off label
Pyridostigmin i bromidum	Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	150 szt.	188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	98,13	103,04	116,69	116,69	On label
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	Off label
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	Off label
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	Off label
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	Off label
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	Off label
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	44,87	47,11	56,57	56,37	Off label
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	94,55	99,28	112,74	112,74	Off label
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	305,14	320,40	340,35	338,22	Off label
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	513,18	538,84	563,75	563,70	Off label
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	37,26	39,12	48,58	48,58	Off label
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	74,52	78,25	91,71	91,71	Off label
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	149,04	156,49	173,95	173,95	Off label
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	223,56	234,74	254,69	254,69	Off label
Tacrolimusum	Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	372,60	391,23	416,14	416,14	Off label
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	102,39	107,51	121,33	120,79	Off label

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	On/Off label
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	139,22	146,18	161,77	161,06	Off label
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	438,43	460,35	483,49	483,17	Off label
Tacrolimusum	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	577,03	605,88	632,56	632,56	Off label
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	44,87	47,11	56,57	56,37	Off label
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	94,55	99,28	112,74	112,74	Off label
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	513,18	538,84	563,75	563,70	Off label

**Tabela 27. Program Lekowy 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)**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1209,60	1270,08	1270,08
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2419,20	2540,16	2540,16
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	507,60	532,98	532,98
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	1015,20	1065,96	1065,96
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	253,80	266,49	266,49
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	2538,00	2664,90	2664,90
Immunoglobulinum humanum	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	9720,00	10206,00	10206,00
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	243,00	255,15	255,15
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2430,00	2551,50	2551,50
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4860,00	5103,00	5103,00
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	607,50	637,88	637,88

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	7290,00	7654,50	7654,50
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1215,00	1275,75	1275,75
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2430,00	2551,50	2551,50
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4860,00	5103,00	5103,00
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	607,50	637,88	637,88
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1215,00	1275,75	1275,75
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1215,00	1275,75	1275,75
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2430,00	2551,50	2551,50
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	1066.0, Immunoglobulinum humanum	607,50	637,88	637,88