



# Vyvgart<sup>®</sup> (efgartigimod alfa) w leczeniu miastenii

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Medison Pharma Sp. z o.o  
ul. Puławska 2/budynek C  
02-566 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel pracy .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych.	15
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	18
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	19
3.4 Ocena jakości informacji.....	21
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	22
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>24</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	24
4.1.1 Odpowiedź w skali MG-ADL .....	24
4.1.2 Odpowiedź w skali QMG .....	25
4.1.3 Odsetek czasu, w którym pacjenci AChR-Ab+ wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL (odsetek czasu, w którym utrzymywała się klinicznie istotna poprawa wyniku w skali MG-ADL, w populacji pacjentów AChR-Ab+).....	26
4.1.4 Mediana czasu od dnia 28. do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji pacjentów AChR-Ab+ 26	
4.1.5 Odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu I w populacji pacjentów AChR-Ab+ 27	
4.1.6 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach: MG-ADL, QMG i MGC .....	27
4.1.7 Hospitalizacje i zaostrzenia.....	32
4.2 Jakość życia .....	32
4.2.1 Badanie Howard 2019 .....	32
4.2.2 Badanie ADAPT.....	33
4.3 Profil bezpieczeństwa .....	37
<b>5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....</b>	<b>39</b>
5.1.1 ADAPT+ .....	39
5.1.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports .....	40
5.1.3 VigiAccess .....	41

<b>6</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej</b> .....	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia</b> .....	<b>44</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	44
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	45
7.2.1	Ograniczenia analizy .....	45
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych .....	45
7.3	Wyniki innych analiz .....	45
7.4	Siła dowodów .....	46
<b>8</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>48</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>		<b>49</b>
Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i dotyczących efektywności praktycznej .....		49
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>		<b>51</b>
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>		<b>53</b>
Badania pierwotne .....		53
Badania efektywności praktycznej .....		53
Opracowania wtórne.....		53
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>		<b>55</b>
clinicaltrials.gov.....		55
clinicaltrialsregister.eu.....		55
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....</b>		<b>57</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>59</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>		<b>60</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>		<b>61</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>		<b>62</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>		<b>63</b>
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2.....</b>		<b>65</b>
<b>Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych.....</b>		<b>69</b>
<b>Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>		<b>70</b>
<b>Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>		<b>73</b>
<b>Aneks 14. Kwestionariusze oceny efektywności .....</b>		<b>77</b>
Kwestionariusz MG-ADL.....		77
Kwestionariusz QMG .....		77
Kwestionariusz MGC.....		78
Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r.....		80
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>81</b>
<b>Spis tabel.....</b>		<b>82</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AChR</b>	receptor acetylocholino (ang. <i>acetylcholine receptor</i> )
<b>AChR-Ab+</b>	obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHMP</b>	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL
<b>G-BA</b>	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>gMG</b>	uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> )
<b>GRADE</b>	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
<b>HR</b>	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>MG</b>	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i> )
<b>MG-ADL</b>	Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> )
<b>MGC</b>	Kompleks Miastenia Gravis (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i> )
<b>MG-QoL-15r</b>	Zrewidowana 15-punktowa Skala jakości Życia w Miastonii Gravis (ang. <i>revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>n.r.</b>	nie raportowano
<b>NCPE</b>	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
<b>NIHR</b>	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research

NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
QMG	Ilościowa Miastenia Gravis (ang. <i>Quantative Myasthenia Gravis</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i> )
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Dodatkowo do przeglądu włączono prace wskazane przez AOTMiT na etapie oceny zgodności z minimalnymi wymaganiami.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych doniesień, nie było możliwe, aby poddać dane syntezie ilościowej. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 badania RCT (ADAPT i Howard 2019) oraz 1 badanie obserwacyjne jednoramienne (ADAPT+).

Na podstawie zidentyfikowanych badań nie było możliwe wykonanie metaanalizy. W zakresie dostępnych danych porównujących skuteczność **efgartigimodu alfa** w skojarzeniu ze standardową opieką względem **samej standardowej opieki** wykazano wyższość leku nad komparatorem w poniższych punktach końcowych:

- odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny, którzy wykazali odpowiedź MG-ADL w I cyklu leczenia:
  - 67,7% vs. 29,7%; OR=4,96; 95% CI: 2,35-10,47; p<0,0001;
- odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny, którzy wykazali odpowiedź MG-ADL w II cyklu leczenia:
  - 70,6% vs. 25,6%; OR=6,98; 95% CI: 2,80-17,38; p<0,0001;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią QMG w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny:
  - 63,1% vs. 14,1%; OR=10,44; 95% CI: 4,39-24,83; p<0,0001;
- odsetek wszystkich pacjentów, którzy wykazali odpowiedź MG-ADL w I cyklu leczenia:
  - 67,9% vs. 37,3%; OR=3,54; 95% CI: 1,87-6,70; p<0,0001;
- odsetek czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny, do dnia 126.:
  - 48,7% vs. 26,6%; p<0,0001;
- odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią MG-ADL w cyklu I w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny:
  - 56,9% vs. 25,0%; OR=3,96; 95% CI: 1,87-8,38; p=0,0003.



- średnie (SE) zmniejszenie wyniku MGC w 4. tygodniu wynosiła -8,913 (0,974) dla pacjentów leczonych efgartigimodem pacjentów z dodatnim przeciwciałem anti-AChR podczas cyklu 1 w porównaniu z -2,871 (1,007) w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (95% CI, -8,181 do -3,904;  $p < .0001$ ). Podobną poprawę zaobserwowano w ogólnej populacji ze średnią (SE) zmianą wynoszącą -9,231 (0,878) w grupie efgartigimodu i -4,497 (0,885) w grupie placebo (95% CI, -6,668 do -2.800;  $p < .0001$ ).
- zidentyfikowano 14 hospitalizacji (4 efgartigimod; 10 placebo) podczas badania. Wśród nich 4 hospitalizacji były związane z MG (1 efgartigimod; 3 placebo). Pacjenci leczeni efgartigimodem mieli o 50% niższy wskaźnik hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (11,4 vs. 28,3 na 100 pacjento-lat [PY]) i o 67% niższy wskaźnik hospitalizacji związanych z MG (2,8 vs. 8,5 na 100 pacjento-lat [PY]) niż u pacjentów otrzymujących placebo.
- podczas 26-tygodniowej obserwacji znacznie mniej pacjentów leczonych efgartigimodem doświadczyło zaostrzeń: 21% (18/84) w porównaniu z 44% (36/81) u pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,0016$ ). Wśród osób, u których wystąpiły zaostrzenia, średnie pogorszenie w zakresie QMG wynosiło 5,2 (zakres: 3 do 12) u pacjentów otrzymujących efgartigimod i 5,6 (zakres: 3 do 15) u pacjentów otrzymujących placebo.

Według danych w zidentyfikowanych badaniach ADAPT i Howard 2019 efgartigimod alfa jest dobrze tolerowany, a zdarzenia niepożądane występują z podobną częstotliwością w porównywanych grupach interwencji i komparatora. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych efgartigimodem alfa jest ból głowy (28,6% i 25,0% w badaniach ADAPT i Howard 2019), przy czym w grupie pacjentów przyjmujących placebo odsetki tych pacjentów były na podobnym poziomie (27,7% i 33,3%).

W zakresie jakości życia uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść efgartigimodu alfa.

W 2 zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych (Sacca 2023, Song 2022) potwierdzono wnioski płynące z niniejszej analizy: badania kliniczne oceniające stosowanie przez pacjentów efgartigimodu alfa w leczeniu gMG wykazały klinicznie istotne zmniejszenie wyniku skal MG-ADL i QMG u pacjentów stosujących ten lek.

Dane RWE wskazują, że gMG wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym pod względem utraty produktywności pacjentów i opiekunów. Poprawiając codzienne funkcjonowanie, efgartigimod może potencjalnie zmniejszyć to obciążenie. Całkowite oszczędności związane z redukcją utraty produktywności pacjentów i opiekunów wyniosły 3 165 GBP na pacjenta rocznie.

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie efgartigimodu alfa (Vyvgart®) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z miastenią. Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności wykazała, że efgartigimod alfa cechuje istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności w stosunku standardowego postępowania terapeutycznego pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych: odpowiedzi MG-ADL, odpowiedzi QMG, czasu do braku klinicznie istotnej poprawy oraz odpowiedzi MGC. Wyniki analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie AChR-Ab+ dodatkowo potwierdzają korzyści ze stosowania efgartigimodu alfa. W zakresie jakości życia uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść efgartigimodu alfa. Odsetki zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą efgartigimodu alfa oraz grupą standardowego postępowania terapeutycznego. Efgartigimod alfa wykazał tolerowalny profil bezpieczeństwa.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Vyvgart].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.
Interwencja (I)	Preparat Vyvgart® (efgartigimod alfa)
Komparator (C)	Standardowe postępowanie lecznicze.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL;</li><li>• odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG;</li><li>• odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL;</li><li>• czas do braku klinicznie istotnej poprawy;</li><li>• odsetek pacjentów ze wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL;</li><li>• zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL, QMG i MGC.</li></ul> Jakość życia: <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana od wartości wyjściowej pod względem wpływu na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r.</li></ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"><li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne.</li></ul> Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li></ul> Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 02.03.2023.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Preparat Vyvgart® (efgartigimod alfa).	Preparat Vyvgart® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Standardowe postępowanie lecznicze; placebo.	Porównanie z technologią leczniczą niestanowiącą standardowego postępowania leczniczego.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG;</li> <li>• odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL;</li> <li>• czas do braku klinicznie istotnej poprawy;</li> <li>• odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL;</li> <li>• zmiana wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL, QMG i MGC.</li> </ul> <p>Jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wartości wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania poglądowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i>.</p>

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>†</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej zamierzano uwzględnić najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

---

<sup>†</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na charakterystykę zidentyfikowanych badań, dobór ocenianych punktów końcowych oraz sposób ich przedstawienia, nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono analizy statystycznej.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii efgartigimodem alfa z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 134 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 31 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie było niezgodności między badaczami ██████████ w zakresie selekcji badań.

W zakresie klinicznych badań pierwotnych do opracowania włączono 5 publikacji (3 pełnotekstowe, 2 abstrakty), które opisywały 2 RCT (ADAPT i Howard 2019) i 1 obserwacyjne badanie kliniczne (ADAPT+) dotyczące zastosowania efgartigimodu alfa w analizowanej populacji (badanie włączone do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa).

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa włączono:

- badanie ADAPT (RCT III fazy):
  - Howard JF Jr, et al. (2021); „ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial”;
  - Saccà F, et al. (2023) “Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT).”
- badanie ADAPT+ (faza przedłużona badania ADAPT):
  - Howard JF Jr, et al. (2022); „Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study”;
- badanie Howard 2019 (RCT II fazy):
  - Howard JF Jr, et al. (2019); „Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis”;
  - Howard JF Jr, et al. (2020); „Additional analyses of the phase 2 efgartigimod study in myasthenia gravis”.

Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analiz do minimalnych wymagań, na wniosek AOTMiT do przeglądu włączono również następujące publikacje:

- badanie ADAPT (RCT III fazy):



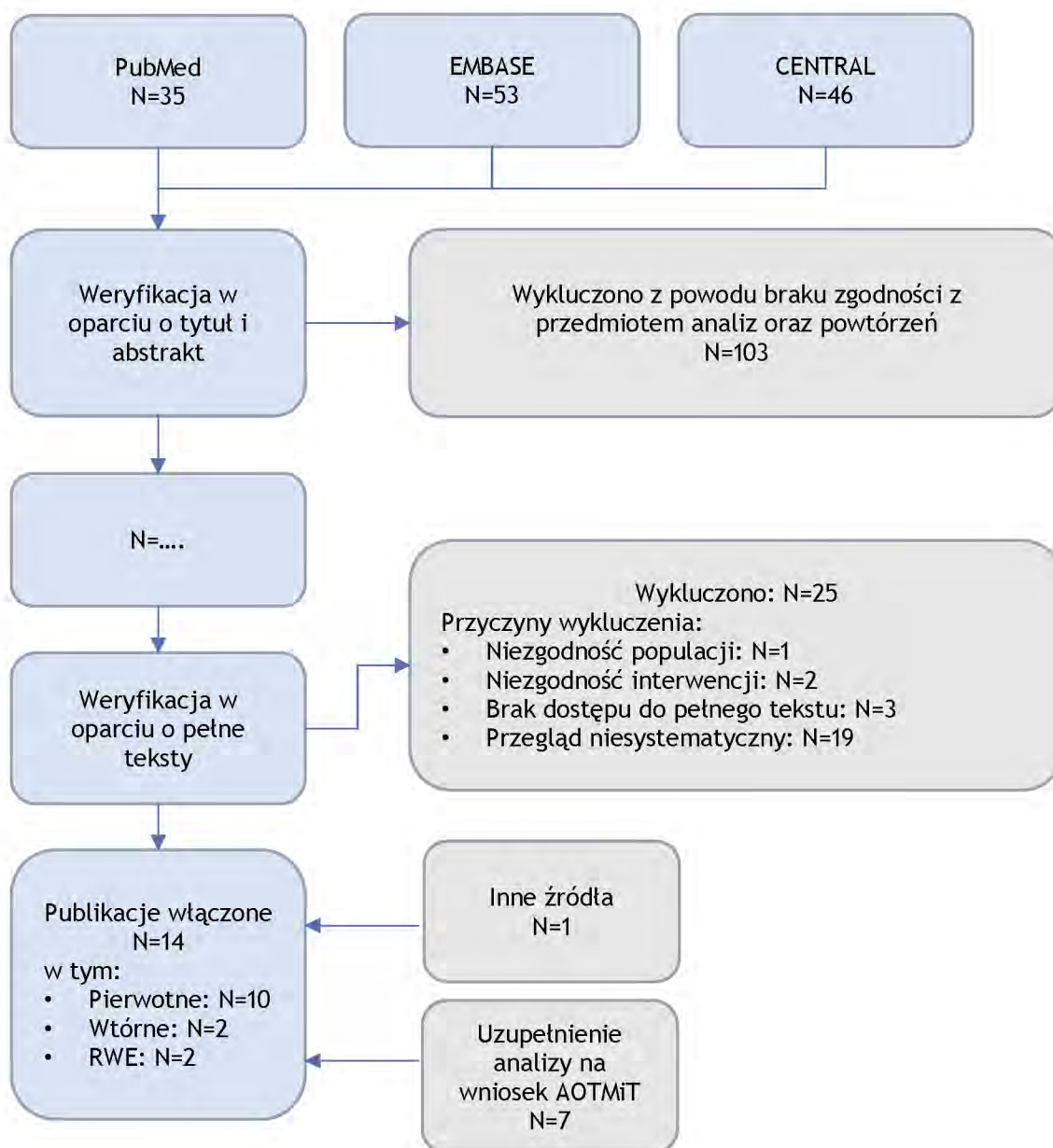
- C Qi, et al. (2022), Hospitalization and Exacerbation Estimates of Efgartigimod Vs. Conventional Therapy in Generalized Myasthenia Gravis Patients: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 Adapt Study;
- De Bleecker J. et al. (2022), Efficacy of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis: Myasthenia Gravis Composite Score Analysis From ADAPT;
- Dewilde S, et al. (2023) Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities.
- badanie ADAPT+ (faza przedłużona badania ADAPT):
  - Genge A. et al. (2023). P.043 Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: Concluding analyses from ADAPT+.
  - Pasnoor M. et al. (2023) Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Concluding Analyses from the ADAPT+

W zakresie badań efektywności praktycznej w toku nie zidentyfikowano żadnego opracowania dostępnego w postaci pełnego tekstu spełniającego założone kryteria włączenia. Dostępny abstrakt badania My VYVGART wskazuje, że populacja badana nie była zgodna z wnioskowaną (blisko połowa pacjentów nie miała przeciwciał przeciw AChR). Otrzymany od wnioskodawcy plakat konferencyjny badania My VYVGART włączono do analizy.

Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analiz do minimalnych wymagań, na wniosek AOTMiT do przeglądu włączono publikację: F. Saccà, S. Dewilde, E. Nivelles, Combining Clinical Trial and Realworld Data to Model the Benefit of Efgartigimod on Productivity Losses, PS05.02 Journal of Neuromuscular Diseases Abstracts of the 17th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD 2022);

W zakresie badań wtórnych, zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria przeglądu systematycznego (Suzuki 2022, Chen 2021 i Song 2022), przy czym nie uzyskano pełnego dostępu do tekstu dwóch z tych publikacji (Suzuki 2022, Chen 2021), stąd ostatecznie do przeglądu włączono jedynie badanie Song 2022. Weryfikacja dostępnych materiałów dla publikacji Suzuki 2022 i Chen 2021 wskazuje, że pierwszy z wymienionych przeglądów skupia się na danych dla populacji Japońskiej, zaś publikacja Chen 2021, będąca metaanalizą sieciową nie uwzględnia podstawowego badania dla wnioskowanej interwencji tj. badania ADAPT i opiera się jedynie na badaniu 2 fazy tj. badaniu Howard 2019 (w czasie przygotowywania publikacji Chen 2021 nie były dostępne wyniki badania ADAPT).

Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analiz do minimalnych wymagań, na wniosek AOTMiT do przeglądu włączono publikację: Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023 May 19. doi: 10.1111/ene.15872. Epub ahead of print. PMID: 37204031.



Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

**Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania –diagram PRISMA [Moher 2009].**

### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo efgartigimodu alfa w leczeniu miastenii, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3:

- Song 2022.

Zidentyfikowane opracowanie dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych przeciwciał monoklonalnych (uwzględniając również efgartigimod alfa) stosowanych w terapii pacjentów z miastenią z placebo.

Selekcja pacjentów przeprowadzona w opracowaniu Song 2022 różni się od selekcji w niniejszym przeglądzie (populacja została rozszerzona do ogółu pacjentów z miastenią), jednakże prace zidentyfikowane dla terapii efgartigimodem alfa dotyczą wnioskowanej populacji.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionego w analizie opracowania wtórego są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie efgartigimodu alfa wykazały klinicznie istotne zmniejszenie wyniku skali MG-ADL u pacjentów stosujących ten lek. Dodatkowo terapia efgartigimodem alfa skutkuje zmniejszeniem wyniku skali QMG.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 5.

Dodatkowo, w uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano:

- Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023 May 19. doi: 10.1111/ene.15872. Epub ahead of print. PMID: 37204031.

**Tab. 5 Opracowania wtórne.**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Song 2022	Autorzy zadeklarowali, że praca ta była wspierana przez Suzhou Health Talents Training Project (GSWS2019002, GSWS2020022), National Natural Science Foundation of China (81771256) i Natural Science Foundation of Jiangsu Province (grant nr BK20200203). Brak konfliktu interesów.	<b>Cel</b> Porównanie i udowodnienie, które przeciwciało monoklonalne jest bardziej skuteczne i ma mniej zdarzeń niepożądanych w leczeniu MG. <b>Przeszukane bazy</b> MEDLINE, Embase, the Cochrane Library <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do września 2021r.	<b>Populacja</b> Pacjenci z miastenią gravis <b>Interwencja</b> Przeciwciała monoklonalne <b>Komparator</b> Placebo <b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano RCT. Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę	<b>Włączone badania</b> Dot. Efgartigimodu alfa: Howard 2019, Howard 2021 <b>Wyniki i wnioski</b> Rozanolixyzumab, ekulizumab i efgartigimod były lepsze niż placebo w zmniejszaniu wyników MG-ADL, ale nie było statystycznie istotnego porównania między lekami. Ponadto 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 stopnia zmniejszenia wyniku QMG, podczas gdy żadne z pozostałych dwóch przeciwciał monoklonalnych nie było statystycznie istotne. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo terapii przeciwciałami monoklonalnymi, nie było istotnej różnicy w prawdopodobieństwie AE u osób leczonych którymkolwiek z czterech przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo.
Sacca 2023	Badanie to nie otrzymało żadnego wsparcia finansowego. Francesco Sacca otrzymał honoraria za wystąpienia publiczne od Alexion, argenx, Novartis; otrzymał również wynagrodzenie za doradztwo lub opłaty za konsultacje od Alexion, argenx, Lexeo Therapeutics, Novartis, Reata; pełnił funkcję głównego badacza w badaniach sponsorowanych przez Alexion, argenx, Immunovant, Novartis, Sanofi.	<b>Cel</b> Celem tego badania było przeprowadzenie metaanalizy i metaanalizy sieciowej randomizowanych i kontrolowanych placebo terapii w MG z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności. <b>Przeszukane bazy</b> PubMed, Cochrane Library, Europejska Akademia Neurologii, Amerykańska Fundacja Miastonii (MGFA), Międzynarodowa Konferencja na temat miastonii i zaburzeń pokrewnych. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> Wyszukiwanie artykułów rozpoczęto się 1 marca 2021 r. i zostało zakończone 31 grudnia 2022 roku.	<b>Populacja</b> Pacjenci z miastenią gravis. <b>Interwencja</b> Ekulizumab, rawulizumab, efgartigimod, rozanolixyzumab, zilucoplan, rytuksymab. <b>Komparator</b> Placebo <b>Metodyka</b> Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę.	<b>Włączone badania</b> MycarinG, CHAMPION, RAISE, RINOMAX, BeatMG, REGAIN, ADAPT. <b>Wyniki i wnioski</b> Leczenie antykomplementarne i FcRn okazały się skuteczne u pacjentów z MG podczas gdy rytuksymab nie wykazał znaczących korzyści dla pacjentów. W ramach ograniczenia tej metaanalizy, w tym punkty czasowe skuteczności, leczenie FcRn wykazało większy wpływ na wynik QMG w krótkim okresie. Rzeczywiste badania z długoterminowymi pomiarami są potrzebne, aby potwierdzić wyniki. Najważniejszym odkryciem metaanalizy było to, że innowacyjne terapie są skuteczne, a wyniki wydają się być jednorodne w obrębie każdej klasy. Inhibitory dopełniacza ekulizumab, rawulizumab i zilucoplan wydają się mieć podobną skuteczność. Inhibitory FcRn efgartigimod i rozanolixyzumab również wykazały podobne działanie.

### 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania:</b> ADAPT NCT03669588</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Badanie sponsorowane przez firmę argenx</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie</p> <p><b>Interwencja:</b> Efgartigimod alfa</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 26 tygodni</p> <p><b>Hipoteza:</b> Superiority</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną miastenią, z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi,</li> <li>choroba zaklasyfikowana jako klasy II do IV wg klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America,</li> <li>wynik w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) co najmniej 5 (z &gt;50% wyniku MG-ADL z powodu objawów innych niż oczne),</li> <li>rozpoznanie poparte wywiadem w kierunku nieprawidłowych testów przekąźnictwa nerwowo-mięśniowego, dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium lub poprawą po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy,</li> <li>pacjenci musieli otrzymywać stałą dawkę co najmniej jednego leczenia uogólnionej miastonii (tj. inhibitory acetylocholinesterazy, kortykosteroidy lub NSIST) przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie rytuksymabu lub ekulizumabu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym,</li> <li>tymektomia w ciągu 3 miesięcy, dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym,</li> <li>aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, seropozytywność w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV z niską liczbą CD4, poziom IgG w surowicy poniżej 6 g/l podczas badania przesiewowego lub ciąży;</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=167 (ITT) Interwencja: n=84 Komparator: n=83</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w pierwszym cyklu leczenia</p> <p><b>Pozostałe:</b> Z zakresu skuteczności: (1) odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG (zdefiniowaną jako poprawa o <math>\geq 3</math> punkty całkowitego wyniku QMG przez <math>\geq 4</math> kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi; (2) odsetek osób z odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 w całej populacji (tj. również pacjenci bez przeciwciał); (3) odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi, do dnia 126; (4) czas od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi; (5) odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 (pacjenci z odpowiedzią w skali MG-ADL, z pierwszą poprawą MG-ADL o <math>\geq 2</math> punkty występującą do tygodnia 2) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi. (6) zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (cykl 1) wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL 15r. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</p>
<p><b>Akronim badania:</b> Howard 2019 NCT02965573</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Badanie sponsorowane przez firmę argenx BVBA (Zwijnaarde, Belgium)</p>	<p><b>Badanie 2 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie</p> <p><b>Interwencja:</b> Efgartigimod alfa</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 80 dni</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi,</li> <li>diagnoza gMG,</li> <li>dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał anty-AChR w wywiadzie,</li> <li>upośledzona aktywność życiowa zdefiniowana jako Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) wynik 5 lub wyższy w badaniu przesiewowym i wyjściowym, przy czym ponad 50% wyniku można przypisać elementom niezwiązanym z gałką oczną,</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> bezpieczeństwo i tolerancja</p> <p><b>Pozostałe:</b> zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia (wizyta 16) wyników ciężkości choroby w skalach: MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL 15r, oraz ocena markerów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Hipoteza: Brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba klasy II-IVa zgodnie z systemem klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA),</li> <li>pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę standardowego leczenia MG przed randomizacją;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy w wywiadzie mieli nowotwory złośliwe, w tym złośliwy grasiczak,</li> <li>osoby, u których wykonano tymektomię &lt;3 miesiące przed badaniem przesiewowym,</li> <li>osoby, które stosowały przeciwciała monoklonalne do immunomodulacji w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką (lub w przypadku wcześniejszego leczenia rytuksymabem z liczbą CD19 poniżej normy),</li> <li>osoby, które przyjmowały jakąkolwiek terapię biologiczną lub lek badany w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku przed badaniem przesiewowym,</li> <li>osoby, które otrzymały immunoglobulinę dożylną lub domięśniową lub plazmaferezę /wymianę osocza w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub osoby z MGFA klasy I (ograniczona choroba oczu), klasa IVb (ciężka choroba opuszkowa) lub klasa V (przełom miasteniczny);</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=24 (ITT) Interwencja: n=12 Komparator: n=12</p>	

### 3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2.). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono 3, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- odpowiedź w skali QMG;
- odpowiedź w skali MG-ADL;
- bezpieczeństwo terapii (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Howard 2019).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

**Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.**

Kod badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Bezpieczeństwo	1	+	+	+	+	+	+	+

*Odpowiedź MD-ADL w badaniu ADAPT oceniono zarówno dla odpowiedzi w I jak i w II cyklu.*

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją wnioskowaną, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia miastonii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi The Association of British Neurologists, The Myasthenia Gravis Foundation of America oraz German Neurological Society [APD Vyvgart]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest odpowiedź mierzona w skali MG-ADL (badanie ADAPT) oraz bezpieczeństwo i tolerancja leczenia (badanie Howard 2019). Drugorzędowe punkty końcowe stanowią odpowiedź w skali QMG oraz zmiana wartości MGC.

W badaniu ADAPT, część wyników przedstawiono w subpopulacji pacjentów z AChR-Ab+, co stanowi dokładne odwzorowanie wnioskowanej populacji.



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania dla ocenianej interwencji – badanie ADAPT oraz Howard 2019, w których bezpośrednio porównano efgartigimod alfa z placebo, oraz badanie ADAPT+, będące fazą przedłużoną badania ADAPT. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie ADAPT kwalifikowali się do włączenia do otwartego, 3-letniego przedłużonego badania ADAPT+.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia efgartigimodu alfa i placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+), którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w I cyklu leczenia;
- Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+), którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w II cyklu leczenia
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin;
- Odsetek wszystkich pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w I cyklu leczenia;
- Odsetek czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin, do dnia 126.;
- Mediana czasu od dnia 28. do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin;
- Odsetek osób z odpowiedzią w skali MG-ADL wcześniej w cyklu I w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin;
- Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby MG-ADL, QMG i MGC.

#### 4.1.1 Odpowiedź w skali MG-ADL

##### 4.1.1.1 Odpowiedź w skali MG-ADL w I cyklu leczenia w populacji pacjentów AChR-Ab+

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 10. tygodniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących efgartigimod alfa w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+). Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej

2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu I (1 tydzień po czwartej infuzji). Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 7. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w I cyklu.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	44/65 (67,7%)	19/64 (29,7%)	4,96 (2,35; 10,47)	<0,0001	38,00 (22,05; 53,96)	<0,0001	2,63 (1,85; 4,54)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

#### 4.1.1.2 Odpowiedź w skali MG-ADL w II cyklu leczenia w populacji pacjentów AChR-Ab+

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 20. tygodniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących efgartigimod alfa w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pomiarów dokonywano populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu II (1 tydzień po czwartej infuzji). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w II cyklu.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	36/51 (70,6%)	11/43 (25,6%)	6,98 (2,80; 17,38)	<0,0001	45,01 (26,94; 63,08)	<0,0001	2,22 (1,59; 3,71)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

#### 4.1.2 Odpowiedź w skali QMG

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź w skali QMG w 10. tygodniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących efgartigimod alfa w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pomiarów dokonywano populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Pacjentów z odpowiedzią w skali QMG definiowano jako tych z poprawą o  $\geq 3$  punkty całkowitego wyniku QMG przez  $\geq 4$  kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Odpowiedź w skali QMG.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	41/65 (63,1%)	9/64 (14,1%)	10,44 (4,39; 24,83)	<0,0001	49,01 (34,52; 63,51)	<0,0001	2,04 (1,57; 2,90)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

### 4.1.3 Odsetek czasu, w którym pacjenci AChR-Ab+ wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL (odsetek czasu, w którym utrzymywała się klinicznie istotna poprawa wyniku w skali MG-ADL, w populacji pacjentów AChR-Ab+)

W zakresie odsetka czasu, w którym pacjenci osiągnęli klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL od początku do 126. dnia analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących efgartigimod alfa w odniesieniu do placebo. W tej grupie odsetek czasu z poprawą wyniku w skali MG-ADL był niemal dwukrotnie dłuższy niż w grupie placebo. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z klinicznie istotną poprawą w skali MG-ADL.**

Badanie	Interwencja (% czasu)	Komparator (% czasu)	Wartość p
ADAPT	48,7%	26,6%	0,0001

### 4.1.4 Mediana czasu od dnia 28. do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji pacjentów AChR-Ab+

W zakresie mediany czasu od dnia 28. (1 tydzień po 4. infuzji w cyklu I) do braku klinicznie znaczącej poprawy, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+). Czas kwalifikacji do ponownego leczenia zdefiniowano jako czas od oceny w 4. tygodniu do pierwszej wizyty z  $< 2$  punktową redukcją całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową i całkowitym wynikiem MG-ADL  $\geq 5$  punktów (przy czym objawy niezwiązane z okiem musiały stanowić  $> 50\%$  wyniku). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Mediana czasu klinicznie istotnej poprawy.**

Badanie	Interwencja		Komparator		Wartość p
	Mediana, dni	IQR	Mediana, dni	IQR	
ADAPT	35	18-71	8	1-57	0,26

IQR - przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

#### 4.1.5 Odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu I w populacji pacjentów AChR-Ab+

W zakresie odsetka pacjentów osiągających wczesną odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu I, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących efgartigimod alfa w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pomiarów dokonywano w populacji pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu I definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL przez  $\geq 4$  kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja wystąpiła nie później niż w tygodniu 2 (tj. po 1 lub 2 wlewach w cyklu I).

W subpopulacji pacjentów AChR-Ab+, którzy uzyskali odpowiedź w skali MG-ADL (Tab. 7) nie odnotowano istotnej statycznie różnicy zarówno w przypadku OR, jak i RD.

Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Wczesne odpowiedzi w skali MD-ADL (pacjenci AChR-Ab+).**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wszyscy pacjenci AChR-Ab+							
ADAPT	37/65 (56,9%)	16/64 (25,0%)	3,96 (1,87; 8,38)	0,0003	31,92 (15,88; 47,97)	0,0001	3,13 (2,08; 6,30)
Pacjenci AChR-Ab+ z odpowiedzią w skali MD-ADL							
ADAPT	37/44 (84,1%)	16/19 (84,2%)	0,99 (0,23; 4,33)	0,9905	-0,12 (- 19,76; 19,52)	0,9905	836,00 (5,12; 5,06)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

#### 4.1.6 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach: MG-ADL, QMG i MGC

##### 4.1.6.1 Badanie Howard 2019

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 11. tygodnia, maksymalne zmniejszenie wyników nastąpiło po 1-2 tygodniach od ostatniego podania.

Opisy poszczególnych skal znajdują się w Aneksie 14.

Redukcja osiągnęła maksymalną średnią 5,7 punktu (redukcja 39% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5) w skali QMG, 4,4 punktu (redukcja o 55% w stosunku do wartości wyjściowej

8,0) w skali MG-ADL i 9,4 punktu (redukcja o 56% w stosunku do wartości wyjściowej 16,7) w skali MGC. Odpowiednie wartości placebo wynosiły -2,1 punktu (redukcja o 18% w stosunku do wartości wyjściowej 11,8; QMG), -2,9 punktu (redukcja o 36% w stosunku do wartości wyjściowej 8,0; MG-ADL) i -4,4 punktu (redukcja o 30% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5; MGC).

Pomimo małej liczebności kohorty pacjentów leczonych efgartigimodem alfa, istotność statystyczną osiągnięto dla 3-punktowej zmiany wyniku w skali QMG po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy [różnica -2,39 (95% CI: -4,63; -0,13) p=0,0394], a dla MG-ADL istotność statystyczną osiągnięto w 4. i 5. tygodniu [odpowiednio -2,05 (95% CI: -3,95; -0,15) p=0,0356 oraz -2,08 (95% CI: -4,12; -0,04) p=0,0459]. Dla żadnego z wyników w skali MGC nie osiągnięto istotności statystycznej.

Spośród pacjentów leczonych efgartigimodem alfa 75% miało klinicznie istotną i statycznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL (MG-ADL $\geq$ 2) przez okres co najmniej 6 kolejnych tygodni, w porównaniu z 25% pacjentów otrzymujących placebo [różnica 50,34% (95% CI: 15,93; 84,74) p=0,0391; test Fishera].

Wyniki przedstawiono w tabelach Tab. 13, Tab. 14 i Tab. 15.

**Tab. 13. Zmiana wartości w skali QMG do 11. tygodnia badania [Howard 2019].**

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa (N=12)		Placebo (N=12)		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia $\pm$ SE	SD	Średnia $\pm$ SE	SD		
0. tydzień <sup>^</sup>	0,0 $\pm$ 0,0	0,00	0,0 $\pm$ 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień <sup>^</sup>	-2,8 $\pm$ 0,9*	3,12	0,0 $\pm$ 0,6	2,08	-2,80 (-4,92; -0,68)	0,0168
2. tydzień <sup>^</sup>	-4,0 $\pm$ 1,2	4,16	-1,8 $\pm$ 0,9	3,12	-2,20 (-5,14; 0,74)	0,1566
3. tydzień <sup>^</sup>	-4,0 $\pm$ 1,3	4,50	-1,8 $\pm$ 1,1	3,81	-2,20 (-5,54; 1,14)	0,2098
4. tydzień	-4,9 $\pm$ 1,4	4,85	-1,4 $\pm$ 1,1	3,81	-3,50 (-6,99; -0,01)	0,0621
5. tydzień	-5,7 $\pm$ 1,7	5,89	-1,9 $\pm$ 1,0	3,46	-3,80 (-7,67; 0,07)	0,0670
6. tydzień	-4,6 $\pm$ 1,7	5,89	-2,1 $\pm$ 1,4	4,85	-2,50 (-6,82; 1,82)	0,2685
7. tydzień	-5,5 $\pm$ 1,8	6,24	-2,1 $\pm$ 1,3	4,50	-3,40 (-7,75; 0,95)	0,1400
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-4,5 $\pm$ 2,0	6,93	-1,8 $\pm$ 1,5	5,20	-2,70 (-7,60; 2,20)	0,2918
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-4,8 $\pm$ 2,4	8,31	-2,1 $\pm$ 1,6	5,54	-2,70 (-8,35; 2,95)	0,3594

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

<sup>^</sup> podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

\* p<0,05

**Tab. 14. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 11. tygodnia badania [Howard 2019].**

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia $\pm$ SE	SD	Średnia $\pm$ SE	SD		
0. tydzień <sup>^</sup>	0,0 $\pm$ 0,0	0,00	0,0 $\pm$ 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień <sup>^</sup>	-1,9 $\pm$ 0,8	2,77	-0,7 $\pm$ 0,4	1,39	-1,20 (-2,95; 0,55)	0,1934
2. tydzień <sup>^</sup>	-2,8 $\pm$ 0,6	2,08	-2,2 $\pm$ 0,6	2,08	-0,60 (-2,26; 1,06)	0,4869
3. tydzień <sup>^</sup>	-3,5 $\pm$ 0,8	2,77	-2,5 $\pm$ 0,7	2,42	-1,00 (-3,08; 1,08)	0,3571
4. tydzień	-4,1 $\pm$ 0,8*	2,77	-2,3 $\pm$ 0,8	2,77	-1,80 (-4,02; 0,42)	0,1259

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
5. tydzień	-4,2 ± 1,0*	3,46	-2,1 ± 0,7	2,42	-2,10 (-4,49; 0,29)	0,0994
6. tydzień	-3,8 ± 0,8	2,77	-2,4 ± 0,8	2,77	-1,40 (-3,62; 0,82)	0,2290
7. tydzień	-4,4 ± 1,1	3,81	-2,9 ± 0,9	3,12	-1,50 (-4,29; 1,29)	0,3027
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-3,4 ± 1,0	3,46	-1,8 ± 1,0	3,46	-1,60 (-4,37; 1,17)	0,2701
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-3,5 ± 1,1	3,81	-1,8 ± 1,2	4,16	-1,70 (-4,89; 1,49)	0,3077

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

^ podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

\* p<0,05

**Tab. 15. Zmiana wartości w skali MGC do 11. tygodnia badania [Howard 2019].**

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
0. tydzień <sup>^</sup>	0,0 ± 0,0	0,00	0,0 ± 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień <sup>^</sup>	-4,3 ± 1,7	5,89	-1,3 ± 0,8	2,77	-3,00 (-6,68; 0,68)	0,1246
2. tydzień <sup>^</sup>	-5,8 ± 1,9	6,58	-4,4 ± 1,3	4,50	-1,40 (-5,91; 3,11)	0,5493
3. tydzień <sup>^</sup>	-7,8 ± 2,0	6,93	-4,0 ± 1,1	3,81	-3,80 (-8,27; 0,67)	0,1101
4. tydzień	-8,7 ± 2,1	7,27	-4,1 ± 1,6	5,54	-4,60 (-9,77; 0,57)	0,0954
5. tydzień	-9,0 ± 2,5	8,66	-4,1 ± 1,6	5,54	-4,90 (-10,72; 0,92)	0,1130
6. tydzień	-8,6 ± 2,5	8,66	-3,5 ± 1,8	6,24	-5,10 (-11,14; 0,94)	0,1120
7. tydzień	-9,4 ± 2,4	8,31	-4,2 ± 1,7	5,89	-5,20 (-10,96; 0,56)	0,0909
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-7,2 ± 2,7	9,35	-3,8 ± 2,0	6,93	-3,40 (-9,99; 3,19)	0,3226
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	7,1 ± 2,9	10,05	-3,8 ± 2,0	6,93	10,90 (4,00; 17,80)	0,0053

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

^ podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

\* p<0,05

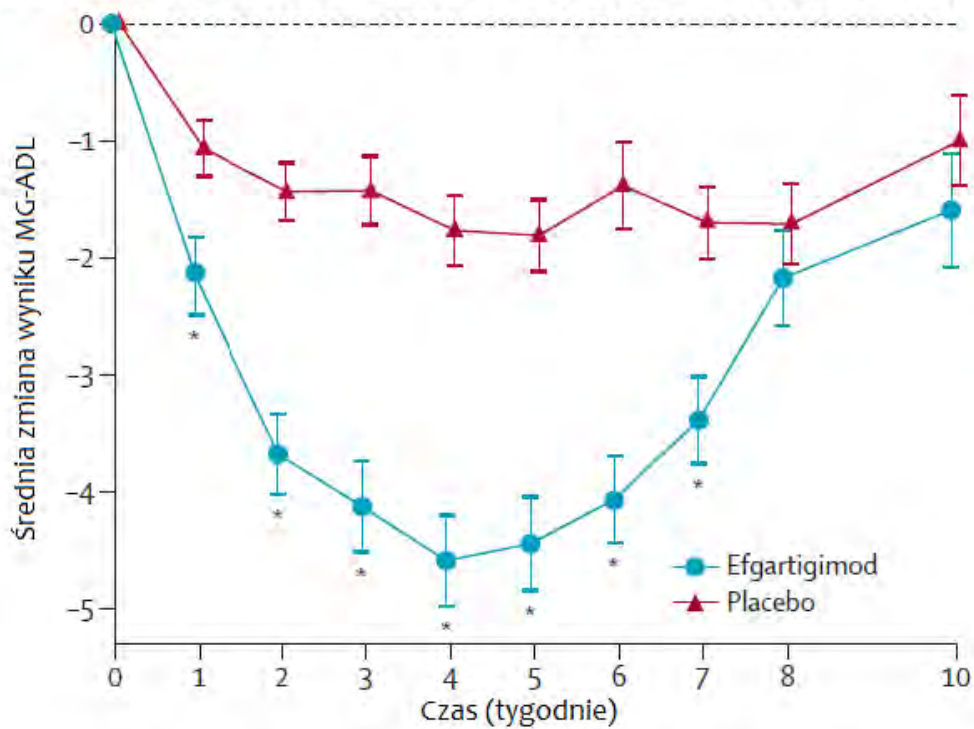
#### 4.1.6.2 Badanie ADAPT

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (podczas cyklu I), maksymalne zmniejszenie wyników u pacjentów leczonych efgartigimodem alfa z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino nastąpiło w 4. tygodniu. Opisy poszczególnych skal znajdują się w Aneksie 14.

Pacjenci w grupie efgartigimodu alfa mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w skalach: MG-ADL, QMG i MGC w cyklu I w porównaniu do grupy placebo, przy czym w skalach MG-ADL i MGC obserwowano statystycznie istotne różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 7. tygodnia, a w skali QMG - od 1. do 8. tygodnia.

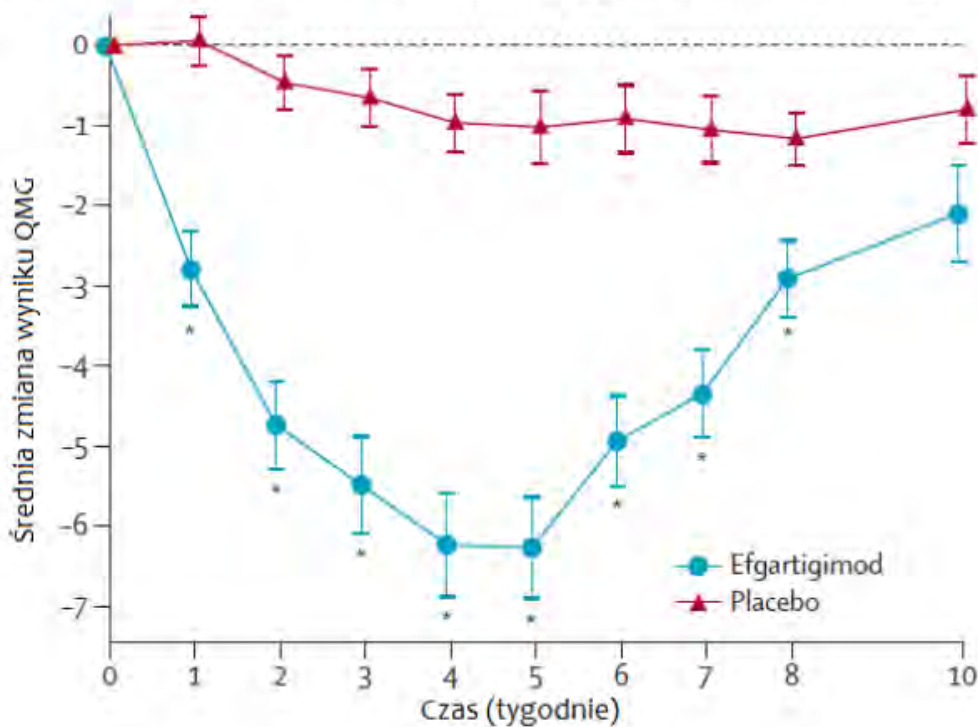
Wyniki przedstawiono na poniższych wykresach (patrz Rys. 3, Rys. 4, Rys. 5).

Rys. 3. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania [ADAPT].



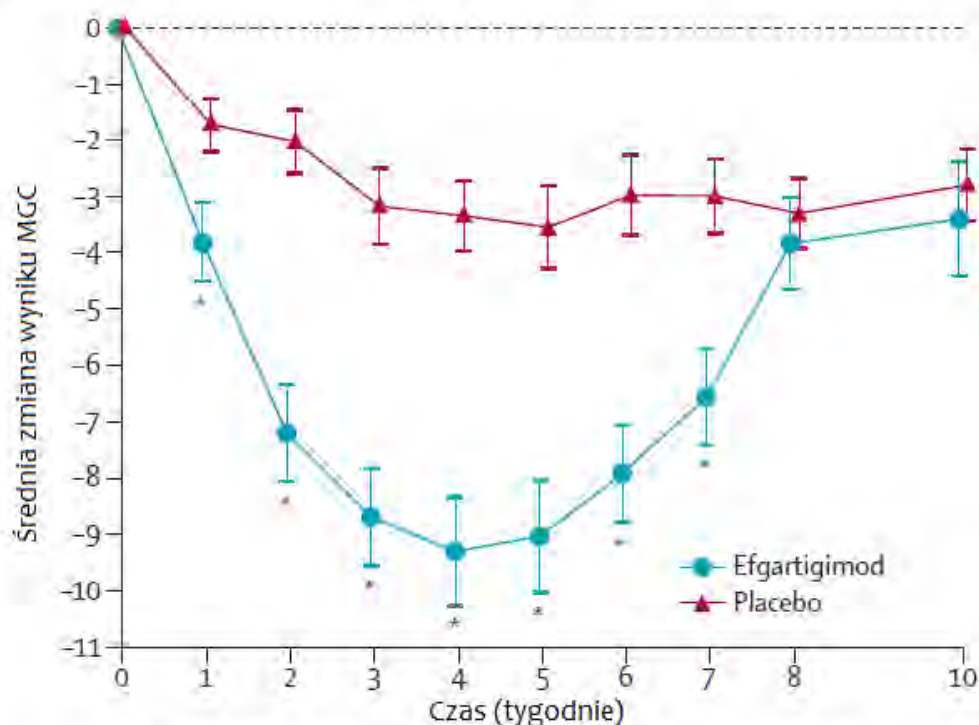
Słupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

Rys. 4. Zmiana wartości w skali QMG do 10. tygodnia badania [ADAPT].



Słupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

**Rys. 5. Zmiana wartości w skali MGC do 10. tygodnia badania [ADAPT].**



Śłupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

W uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z publikacji DeWilde 2023.

**Tab. 16. Odsetek pacjentów zgłaszających prawidłowe funkcjonowanie w pozycjach MG-ADL na początku badania i po jego zakończeniu.**

MG-ADL	Efgartigimod + CT (n = 84)			Placebo + CT (n = 83)		
	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)
Mówienie	24,4	55,8	31,4	22,9	43,4	20,5
Żucie	14,6	56,5	41,9	13,3	33,7	20,4
Połykanie	19,5	52,1	32,6	24,1	48,7	24,6
Oddychanie	12,2	33,2	21,0	10,8	23,5	12,7
Upośledzenie zdolności do mycia zębów/ czesania włosów	15,9	49,8	33,9	15,7	29,3	13,6
Upośledzenie zdolności wstawiania z krzesła	17,1	42,3	25,2	19,3	32,4	13,1
Podwójne widzenie	39,0	46,0	7,0	37,4	47,2	9,8
Opadanie powieki	20,7	41,2	20,5	30,1	35,7	5,6

Tabela ta jest uproszczonym sposobem na zrozumienie zmian w skalach MG-ADL i nie jest w stanie odzwierciedlić zmian w innych kategoriach poza normalnym funkcjonowaniem.

CT - terapia konwencjonalna (ang. *conventional therapy*)



Dodatkowo, w uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z abstraktu konferencyjnego [De Bleecker 2022].

W badaniu ADAPT leczenie efgartigimodem spowodowało większe średnie zmniejszenie MGC (złożona miara obejmująca zarówno wyniki zgłaszane przez lekarza, jak i pacjenta) w porównaniu z placebo. Średnia (SE) redukcja wyniku MGC w 4. tygodniu wynosiła -8,913 (0,974) dla pacjentów leczonych efgartigimodem z dodatnim przeciwciałem anty-AChR podczas cyklu 1 w porównaniu z -2,871 (1,007) w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (95% CI, -8,181 do -3,904;  $p < .0001$ ).

**Tab. 17. Zmiana wyniku MGC w 4 tygodniu obserwacji (pacjenci AChR-Ab+).**

Efgartigimod alfa N=65		Placebo N=64		WMD (95% CI)	Wartość p
Średnia	SE	Średnia	SE		
-8,913	0,97	-2,871	1,01	-6,04 (-8,79; -3,30)	< 0,001

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

<sup>^</sup> podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

<sup>\*</sup>  $p < 0,05$

## 4.1.7 Hospitalizacje i zaostrzenia

W uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z abstraktu konferencyjnego [Qi 2022].

Hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny i związane z MG zaobserwowane podczas porównano między ramionami leczenia, podobnie jak odsetek pacjentów doświadczających zaostrzenia. Zdarzenie zaostrzenia zdefiniowano jako 3-punktowe pogorszenie w ilościowym wyniku MG w porównaniu do wartości wyjściowej.

Odnotowano 14 hospitalizacji (4 efgartigimod; 10 placebo) podczas badania. Wśród nich 4 hospitalizacji były związane z MG (1 efgartigimod; 3 placebo). Pacjenci leczeni efgartigimodem mieli o 50% niższy wskaźnik hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (11,4 vs. 28,3 na 100 pacjento-lat) i 67% niższy wskaźnik hospitalizacji związanych z MG (2,8 vs. 8,5 na 100 pacjento-lat) niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas 26-tygodniowej obserwacji znacznie mniej pacjentów leczonych efgartigimodem doświadczyło zaostrzeń: 21% (18/84) w porównaniu z 44% (36/81) u pacjentów otrzymujących placebo ( $p=0,0016$ ). Wśród osób, u których wystąpiły zaostrzenia, średnie pogorszenie w zakresie QMG wynosiło 5,2 (zakres: 3 do 12) u pacjentów otrzymujących efgartigimod i 5,6 (zakres: 3 do 15) u pacjentów otrzymujących placebo. Spójne wyniki zaobserwowano wśród pacjentów z dodatnim receptorem acetylocholino. Wśród dorosłych pacjentów z gMG leczenie efgartigimodem wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zaostrzeń i liczbowo niższymi wskaźnikami hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny i związanych z MG.

## 4.2 Jakość życia

### 4.2.1 Badanie Howard 2019

Jakość życia oceniano na podstawie badania Howard 2019, w którym został wykorzystan kwestionariusz MG-QoL-15r. Pomiarów dokonywano do 11. tygodnia analizy włącznie.

Początkowe efekty odnotowano już po 1 tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie efgartigimodu alfa nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku i wynosiło 6 punktów (31% redukcji względem wartości wyjściowej 19,7), a w grupie placebo 2,1 (14% redukcji względem wartości wyjściowej 14,4). Istotność statystyczną uzyskano w dniach 22., 29. i 43. [kolejno: -3,72 (95% CI: -7,41; -0,02) p=0,0489; -3,87 (95% CI: -7,69; -0,05) p=0,0475; -4,38 (95% CI: -8,56; -0,20) p=0,0407].

Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 11. tygodnia badania [Howard 2019].**

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
0. tydzień <sup>^</sup>	0,0 ± 0,0	0,00	0,0 ± 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień <sup>^</sup>	-2,0 ± 1,7	5,89	-0,8 ± 0,5	1,73	-1,20 (-4,67; 2,27)	0,5053
2. tydzień <sup>^</sup>	-3,7 ± 1,3	4,50	-1,0 ± 0,8	2,77	-2,70 (-5,69; 0,29)	0,0908
3. tydzień <sup>^</sup>	-4,3 ± 1,4*	4,85	-1,5 ± 1,0	3,46	-2,80 (-6,17; 0,57)	0,1179
4. tydzień	-4,7 ± 1,6*	5,54	-1,5 ± 0,9	3,12	-3,20 (-6,80; 0,40)	0,0953
5. tydzień	-6,0 ± 1,7	5,89	-2,1 ± 1,0	3,46	-3,90 (-7,77; -0,03)	0,0607
6. tydzień	-5,3 ± 1,6*	5,54	-1,4 ± 1,1	3,81	-3,90 (-7,71; -0,09)	0,0570
7. tydzień	-4,4 ± 1,2	4,16	-1,8 ± 1,2	4,16	-2,60 (-5,93; 0,73)	0,1398
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-3,7 ± 1,6	5,54	-1,3 ± 1,1	3,81	-2,40 (-6,21; 1,41)	0,2295
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-2,7 ± 1,6	5,54	-1,5 ± 1,0	3,46	-1,20 (-4,90; 2,50)	0,5313

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

<sup>^</sup> podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

\* p<0,05

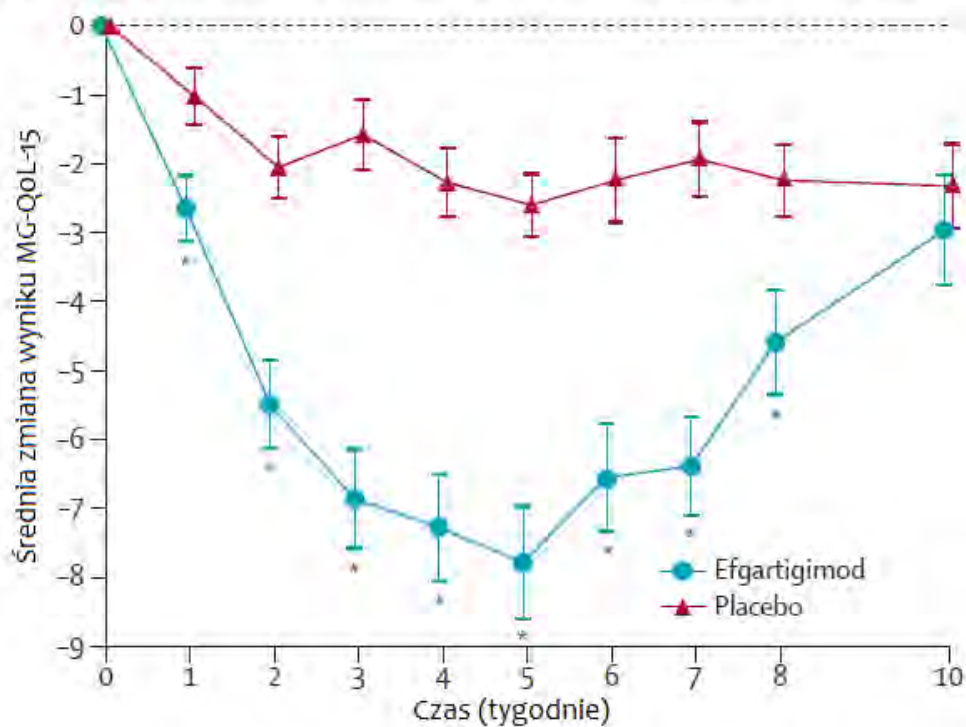
## 4.2.2 Badanie ADAPT

Ocenę jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza MG-QoL-15r przedstawiono w głównej publikacji badania ADAPT. Pomiarów dokonywano do 10. tygodnia analizy włącznie (podczas cyklu I).

Początkowe efekty odnotowano już po 1. tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Pacjenci w grupie efgartigimodu alfa mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w MG-QoL-15r w cyklu 1. w porównaniu do grupy placebo, przy czym we wszystkich pomiarach obserwowano statystycznie istotne różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 8. tygodnia analizy. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie efgartigimodu alfa nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku.

Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie (patrz Rys. 6).

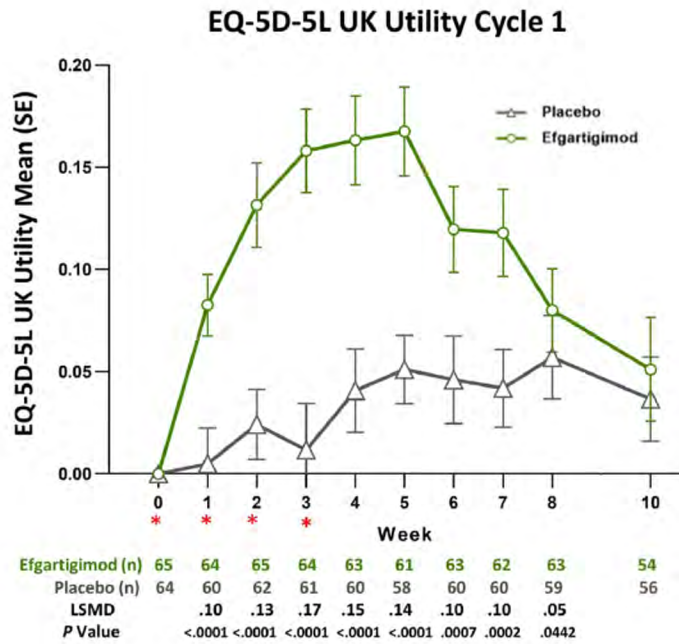
Rys. 6. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 10. tygodnia badania [ADAPT].



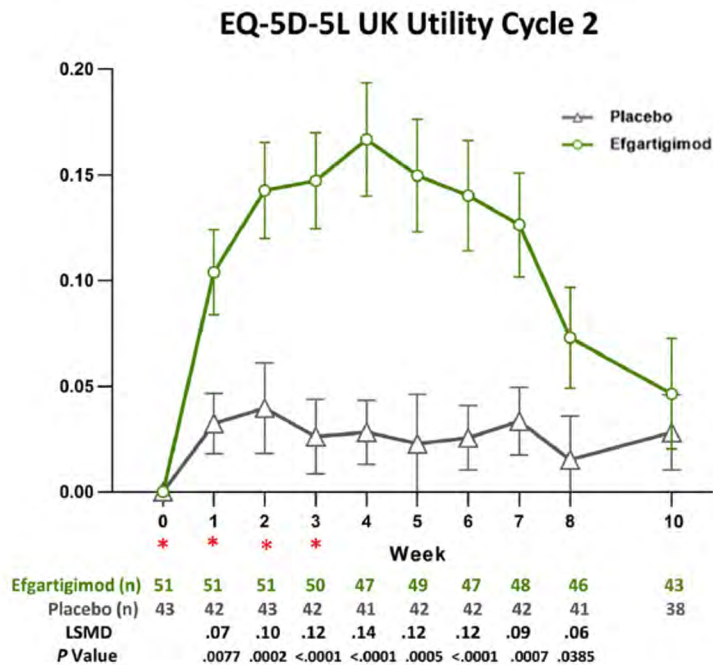
Słupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

Z kolei w publikacji Saccà 2023 odnotowano, że przy bardzo niskiej wyjściowej HRQoL na początku badania, pacjenci leczeni efgartigimodem alfa wykazali szybką i znaczną poprawę wyniku wszystkich 5 domen EQ-5D-5L, a także w EQ-5D-5L VAS. Statystycznie istotne różnice w wynikach użyteczności EQ-5D-5L na korzyść efgartigimodu alfa obserwowane były zarówno w trakcie 1 jak i 2 kursu leczenia i utrzymywały się do 8 tygodnia obserwacji po podaniu - patrz Rys. 7 i Rys. 8. Podobnie wyniki oceny VAS były statystycznie lepsze dla pacjentów otrzymujących efgartigimod alfa w tygodniach od 1 do 5 zarówno w trakcie 1 jak i 2 kursu leczenia - patrz Rys. 9 i Rys. 10.

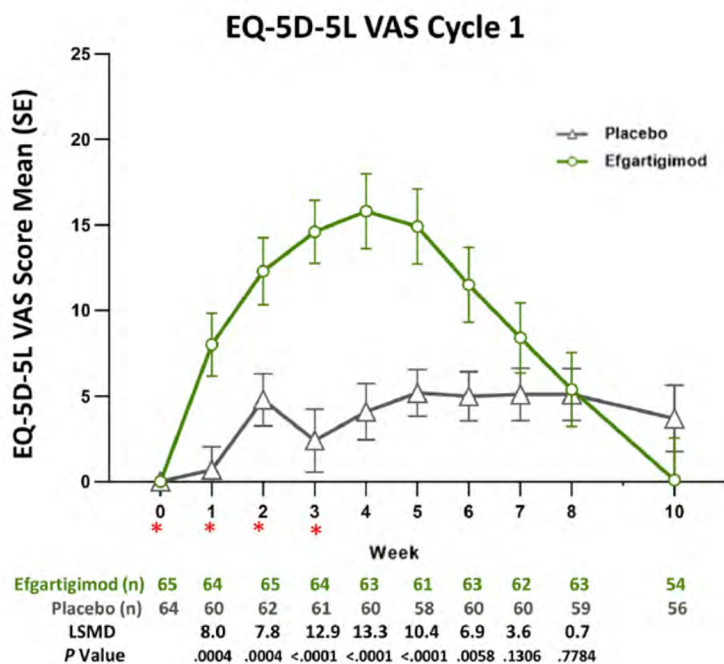
Rys. 7. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii (zestaw norm UK).



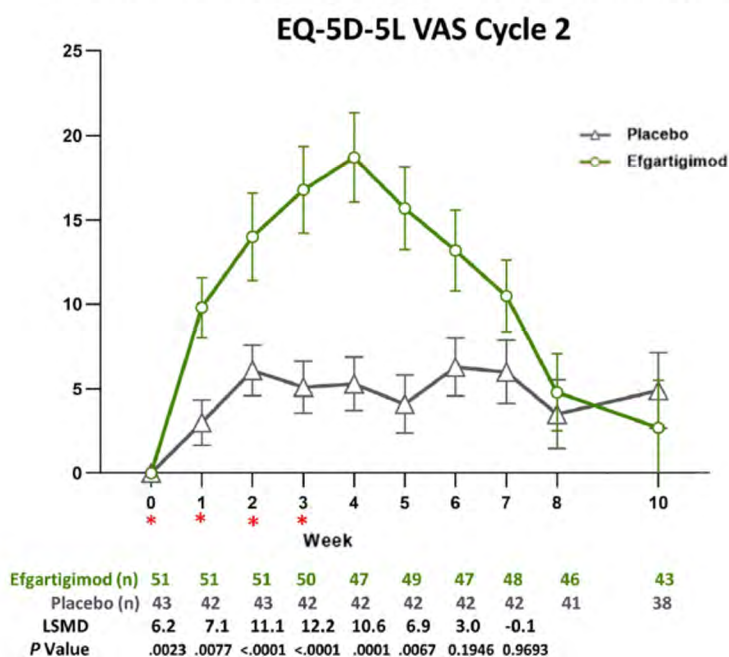
Rys. 8. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii (zestaw norm UK).



Rys. 9. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii.



Rys. 10. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii.



W uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z publikacji DeWilde 2023.

**Tab. 19. Odsetek pacjentów zgłaszających brak lub niewielkie problemy w pozycjach EQ-5D na początku badania i po jego zakończeniu.**

EQ-5D-5L	Efgartigimod + CT (n = 84)			Placebo + CT (n = 83)		
	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)
Mobilność	56,1	75,3	19,2	50,6	58,8	8,2
Samoopieka	69,6	87,8	18,2	68,6	63,9	- 4,7
Rutynowe czynności	40,2	72,6	32,4	37,4	52,7	15,3
Ból/dyskomfort	70,7	80,6	9,9	60,2	70,0	9,8
Lęk/depresja	90,2	91,4	1,2	81,9	83,3	1,4

Tabela ta jest uproszczonym sposobem na zrozumienie zmian w skalach EQ-5D-5L i nie jest w stanie odzwierciedlić zmian między kategoriami "brak" lub "lekki" ani zmian w bardziej poważnych kategoriach.  
CT- terapia konwencjonalna (ang. conventional therapy).

## 4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia efgartigimodem alfa i placebo.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z badań ADAPT, Howard 2019 i ADAPT+, przy czym w dwóch ostatnich stanowiły pierwszorzędowny punkt końcowy. Dane zebrano od wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki analizowanego leku.

Dane z przedłużonej fazy badania ADAPT zostały opisane jako ramiona EFG-EFG (pacjenci, którzy w badaniu ADAPT przyjmowali efgartigimod alfa, w badaniu ADAPT+ również przyjmowali efgartigimod alfa) oraz PLA-EFG (pacjenci, którzy w badaniu ADAPT przyjmowali placebo, w badaniu ADAPT+ przyjmowali efgartigimod alfa). Dodatkowo, podczas analizy danych z publikacji do badania ADAPT+ została wykryta niezgodność dotycząca liczebności ramion interwencji. Na podstawie podanej liczby pacjentów z grupy PLA-EFG (66) wywnioskowano liczbę pacjentów w grupie EFG-EFG (85), która była większa od liczby pacjentów w grupie efgartigimodu alfa w badaniu ADAPT.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 20).

**Tab. 20. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych.**

Punkt końcowy	Efgartigimod alfa n/N (%)			Placebo n/N (%)		
	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (EFG-EFG)	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (PLA-EFG)
Wszystkie	10/12 (83,3%)	65/84 (77,4%)	-	10/12 (83,3%)	70/83 (84,3%)	-
Ból głowy	3/12 (25,0%)	24/84 (28,6%)	13/85 (15,1%)*	4/12 (33,3%)	23/83 (27,7%)	20/66 (30,3%)*
Zapalenie nosogardzieli	-	10/84 (11,9%)	7/85 (8,2%)*	-	15/83 (18,1%)	9/66 (13,6%)*
Biegunka	1/12 (8,3%)	6/84 (7,1%)	6/85 (6,8%)*	1/12 (8,3%)	9/84 (10,7%)	7/66 (10,6%)*
Mdłości	1/12 (8,3%)	7/84 (8,3%)	-	1/12 (8,3%)	9/84 (10,7%)	-

Punkt końcowy	Efgartigimod alfa n/N (%)			Placebo n/N (%)		
	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (EFG-EFG)	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (PLA-EFG)
Infekcja górnych dróg oddechowych	-	9/84 (10,7%)	-	-	4/84 (4,8%)	-
Infekcja dróg moczowych	-	8/84 (9,5%)	-	-	4/84 (4,8%)	-
Ból górnej części brzucha	1/12 (8,3%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Ból stawów	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-
Zmniejszenie całkowitej liczby limfocytów	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Zmniejszenie liczby limfocytów B	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Zmniejszenie liczby monocytów	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Wzrost liczby neutrofilii	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Mialgia	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Świąd	2/12 (16,7%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Nieżyt nosa	1/12 (8,3%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Ropień zęba	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-
Ból zęba	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-

\* niezgodna liczebność pacjentów w poszczególnych ramionach badania ADAPT+ z liczebnością pacjentów w pierwotnym badaniu ADAPT

## 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1.1 ADAPT+

Celem otwartej, jednoramiennej fazy przedłużonej badania ADAPT, ADAPT+, była długoterminowa ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności efgartigimodu alfa u pacjentów z uogólnioną miastenią.

Leczenie efgartigimodem alfa spowodowało istotną klinicznie poprawę w pomiarach wyników specyficznych dla MG w badaniu ADAPT. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli ADAPT, kwalifikowali się do włączenia do trwającego, otwartego, 3-letniego badania przedłużonej fazy ADAPT+.

Efgartigimod alfa (EFG) w dawce 10 mg/kg podawano pacjentom dożylnie w cyklach wlewów raz w tygodniu przez 4 tygodnie, z kolejnymi cyklami inicjowanymi na podstawie wcześniej zdefiniowanych kryteriów. Skuteczność oceniano podczas każdego cyklu za pomocą skal oceny aktywności codziennego życia (MG-ADL) i skali ilościowej (QMG).

91% pacjentów z badania ADAPT (151/167 – dane za autorami publikacji) rozpoczęło udział w badaniu ADAPT+. Według stanu na luty 2021 r. 106 pacjentów AChR-Ab+ i 33 pacjentów AChR-Ab- otrzymało co najmniej 1 dawkę efgartigimodu alfa w otwartej próbie (w tym 66 pacjentów z badania ADAPT przyjmujących wówczas placebo [PBO]). Średni (SD) czas trwania badania wynosił 363 (114) dni, co dało 138 pacjentolat obserwacji.

Podobne częstości najczęstszych działań niepożądanych (AE) obserwowano w ramionach EFG-EFG i PBO-EFG: ból głowy (15,1%/30,3%), zapalenie nosogardzieli (8,2%/13,6%) i biegunka (6,8%/10,6%). AE były głównie łagodne lub umiarkowane.

Doszło do pięciu zgonów (ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc/wstrząs septyczny COVID-19, bakteryjne zapalenie płuc/przełom MG, złośliwy nowotwór płuc i nieznanne [wiele sercowo-naczyniowych czynników ryzyka zidentyfikowanych podczas autopsji]); żaden nie został uznany przez badacza za związany z efgartigimodem alfa.

Klinicznie istotną poprawę obserwowano u pacjentów z AChR-Ab+ podczas każdego cyklu (do 10 cykli) w wielkościach porównywalnych z poprawą obserwowaną w 3 tygodniu pierwszego cyklu (średnia poprawa [SE]: MG ADL, -5,1 [0,34]; QMG, -4,7 [0,41]). Poprawę kliniczną odzwierciedlało maksymalne zmniejszenie całkowitego stężenia IgG i AChR-Abs we wszystkich cyklach. Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów AChR-Ab-.

Podsumowując, w badaniu ADAPT+, mimo iż wciąż się nie zakończyło, już teraz zaobserwowano, że długotrwałe leczenie efgartigimodem alfa było dobrze tolerowane i skuteczne, niezależnie od statusu przeciwciał. Pomimo przeprowadzenia podczas pandemii COVID-19, przed udostępnieniem szczepionki nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Dodatkowo, w uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z abstraktów konferencyjnych [Genge 2023 i Pasnoor 2023].



Spośród 167 pacjentów z ADAPT, 151 (90%) przeszło do ADAPT+, a 145 otrzymało  $\geq 1$  cykl od stycznia 2022 roku. W ciągu 217,55 pacjento-lat obserwacji (średni czas trwania na pacjenta, 548 dni), częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie zwiększała się wraz z kolejnymi cyklami. Pacjenci AChR-Ab+ z  $\geq 1$  rokiem obserwacji w ADAPT/ADAPT+ (n=95) otrzymywali medianę (zakres) 5,0 (0,4-7,6) cykli rocznie. Wszyscy pacjenci AChR-Ab+ (n=111) wykazali stałą poprawę (średnia zmiana [SE], 3 tydzień 1 cyklu) w MGADL (-5,0 [0,33]; do 14 cykli) i QMG (-4,7 [0,41]; do 7 cykli) podczas każdego cyklu.

Te analizy ADAPT+ sugerują, że długotrwałe leczenie efgartigimodem jest dobrze tolerowane i skuteczne.

## 5.1.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 21) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Vyvgart® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.11.2022) [[adrreports.eu](http://adrreports.eu)]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	9
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3
Odchylenia w parametrach badań	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Choroby układu nerwowego	5

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	0
Choroby nerek i układu moczowego	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Choroby układu rozrodczego i piersi	0
Choroby skóry i tkanki podskórnej	0
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	1
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>36</b>

### 5.1.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Vyvgart®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 22).

**Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.11.2022) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	5
Choroby serca	17
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	2
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	14
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	32
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	89
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2
Choroby układu odpornościowego	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	53
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	34
Odchylenia w parametrach badań	20
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4
Choroby układu nerwowego	65
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Kwestie związane z produktem	3
Choroby psychiczne	11
Choroby nerek i układu moczowego	9
Choroby układu rozrodczego i piersi	1
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49
Choroby skóry i tkanki podskórnej	11
Zaburzenia społeczne	8
Procedury chirurgiczne i medyczne	36
Choroby naczyniowe	11
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>510</b>

## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Zidentyfikowano 1 publikację (plakat konferencyjny) z zakresu efektywności praktycznej leczenia efgartigimodem alfa - badanie oparte o dane zebrane w programie wsparcia pacjentów My Vyvgart Path przeprowadzonym w USA. W badaniu przeanalizowano dane od pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie efgartigimodem alfa przed 15 września 2022 r. Większy odsetek pacjentów (51,5%) stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 64,4 lata. Najczęstszą wcześniejszą terapią gMG w badanej kohorcie była dożylna immunoglobulina (39%), następnie ekulizumab (17%), prednizon/kortykosteroid (11%), niesteroidowe leczenie immunosupresyjne (NSIST) (6%), rytuksymab (5%), inhibitory acetylocholinoesterazy (1%) i wymiana osocza (PLEX) (1%). Do 23 stycznia 2023 r. leczenie produktem VYVGART rozpoczęło 2215 pacjentów z których 1108 (50%) ukończyło 1 cykl. leczenia i otrzymało 2. cykl. Wśród tych 1108 pacjentów:

- Przerwa między ostatnią infuzją 1. cyklu a 1. infuzją 2. cyklu wynosiła <6 tygodni dla 32,3% pacjentów, od 6 do <9 tygodni dla 35,7% pacjentów i ≥9 tygodni dla 32,0% pacjentów.
- Średnia i mediana odstępu między 1. a 2. cyklem leczenia wynosiła odpowiednio 58,0 dni i 50,0 dni.

Dodatkowo, w uzupełnieniu analizy na wniosek AOTMiT dodano dane z abstraktu konferencyjnego Sacca 2023 A.

Publikacja ta dotyczy badania MyRealWorld-MG, które jest cyfrowym rejestrem pacjentów z MG obejmującym wiele krajów i gromadzącym miesięczne dane na temat MG-ADL, dni zwolnienia lekarskiego, liczby godzin potrzebnej pomocy opiekuna i utraconego czasu pracy opiekuna. Wszystkie dane były zgłaszane przez pacjentów i nie były weryfikowane z innymi źródłami. Połączenie danych z ADAPT i MyRealWorld-MG umożliwiło obliczenie zmian w utracie produktywności związanych z efgartigimodem. Potrzeba wsparcia opiekuna oraz utracony czas pracy i opiekuna oraz utracony czas pracy pacjentów i opiekunów zostały przeanalizowane i stratyfikowane według wyniku MG-ADL. Całkowite roczne koszty produktywności na pacjenta obliczono dla Wielkiej Brytanii i porównano między pacjentami otrzymującymi efgartigimod a terapią konwencjonalną.

Obliczenia modelowe wykazały, że czas pracy godzin utraconych z powodu zwolnienia lekarskiego został zmniejszony o 21% z leczeniem efgartigimodem w porównaniu z terapią konwencjonalną, a straty czasu pracy opiekunów zostały zmniejszone o -16%. Wynikające z tego całkowite straty produktywności na pacjenta z gMG były szacunkowo o 27% niższe w przypadku efgartigimodu niż w przypadku pacjentów leczonych terapią konwencjonalną, wynosząc 8 740 GBP w porównaniu z 11 906 GBP rocznie. Straty produktywności były ponoszone głównie przez pacjentów (72% całkowitej produktywności), stanowiąc ekonomiczny koszt dni chorobowych. Pozostałe 39% kosztów produktywności było spowodowane utratą pracy przez opiekunów (77%) lub skróceniem czasu pracy (33%). Całkowite oszczędności związane z redukcją utraty produktywności pacjentów i opiekunów wyniosły 3 165 GBP na pacjenta rocznie.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych doniesień, nie było możliwe, aby poddać dane syntezie ilościowej. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 02.03.2023, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa:

- 5 publikacji pierwotnych (3 pełnotekstowe, 2 abstrakty) opisujące 2 kontrolowane próby kliniczne,
- 1 obserwacyjne badanie kliniczne - fazę przedłużoną badania RCT włączonego do analizy,
- 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego
- 1 opracowanie (plakat konferencyjny) dotyczący efektywności praktycznej.

Dodatkowo, w odpowiedzi na uwagi AOTMiT w sprawie spełnienia minimalnych wymagań, analizę uzupełniono o 7 publikacji, w tym 3 dotyczące badania ADAPT, 2 dotyczące badania ADAPT+ , 1 dotyczące oceny efektywności praktycznej oraz 1 opracowanie wtórne.

Ryzyko błędu systematycznego oceniono w skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane dla badań randomizowanych. Zidentyfikowane opracowania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego, co wynikało ze szczegółowego opisu metod obu badań, poprawnie przeprowadzonej randomizacji, podwójnego zaślepienia oraz zaślepienia oceny wyników, niewielkiej oraz zrównoważonej utraty pacjentów z obserwacji oraz poprawnej oceny kluczowych punktów końcowych.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionego w analizie opracowania wtórego są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne oceniające stosowanie efgartigimodu alfa wykazały klinicznie istotne zmniejszenie wyniku w skali MG-ADL u pacjentów stosujących ten lek. Dodatkowo terapia efgartigimodem alfa skutkuje zmniejszeniem wyniku w skali QMG.

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie dwa badania kliniczne kwalifikujące się do analizy, a ich charakterystyka (w szczególności ukierunkowanie badania Howard 2019 na ocenę bezpieczeństwa i tolerancji jako pierwszorzędnego punktu końcowego) uniemożliwia metaanalizę danych. Powyższe stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak należy mieć na uwadze, że zidentyfikowane badania są wysokiej jakości i niosą niskie ryzyko błędu systematycznego, co pozytywnie rzutuje na wiarygodność wnioskowania.
- Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej w Europie, co uniemożliwia odniesienie wyników uzyskanych w badaniach klinicznych do tych uzyskiwanych w warunkach rzeczywistej praktyki. Zidentyfikowane badanie przeprowadzone w USA odnosiło się jedynie do oceny sposobu dawkowania leku w rzeczywistej praktyce medycznej. Należy mieć na uwadze, że efgartigimod to nowy lek, dopiero niedawno dopuszczony do rynku w Unii Europejskiej (w dniu 23 czerwca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi [CHMP] przyjął pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vyvgart, przeznaczonego do leczenia miastenii uogólnionej z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin [AChR]). Naturalnym jest zatem, że brak jest danych na temat rzeczywistej praktyki, gdyż lek dotychczas nie był szeroko stosowany w praktyce.

### 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Zidentyfikowano niezgodność liczebności pacjentów w poszczególnych ramionach badania ADAPT+ (tj. przedłużonej fazy badania ADAPT) z liczebnością pacjentów w pierwotnym badaniu ADAPT – różnica dotyczy jednego pacjenta i najprawdopodobniej nie ma wpływu na uzyskane wyniki.
- Badanie Howard 2019, ze względu na fakt że było to badanie 2 fazy, nie miało żadnej formalnej hipotezy, co odróżnia je od badania ADAPT.
- W badaniu ADAPT uczestniczyli również pacjenci bez obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin [AChR] co zmniejsza siłę wnioskowania statystycznego (w ramach przeglądu analizowano wyniki dla podgrupy z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin).

## 7.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne z zakresu zastosowania efgartigimodu alfa w populacji pacjentów z miastenią - Song 2022.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionego w analizie opracowania wtórego są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie efgartigimodu alfa wykazały klinicznie istotne zmniejszenie wyniku w skali MG-ADL

u pacjentów stosujących ten lek. Dodatkowo terapia efgartigimodem alfa skutkuje zmniejszeniem wyniku w skali QMG.

Zidentyfikowano 1 ocenę HTA agencji CADTH, w której odniesiono się do kwestii efektywności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania efgartigimodu alfa w populacji pacjentów z miastenią. Opinia kolejnej, dużej i opiniotwórczej agencji NICE jest w przygotowaniu. Dane z wyżej wspomnianych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 23 Analizy agencji HTA.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Miastenia	Istnieje sygnał o wyższej częstotliwości infekcji przy terapii efgartigimodem alfa. Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność będą musiały zostać potwierdzone w otwartych badaniach rozszerzonych.
NICE	Miastenia	Ocena w trakcie przygotowania.

## 7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania efgartigimodu alfa w leczeniu pacjentów z miastenią wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 2 badania randomizowane, kontrolowane placebo i 1 jednoramienne badanie obserwacyjne. Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych. Zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny dotyczący oceny efektywności praktycznej efgartigimodu.

We wszystkich odnalezionych badaniach efgartigimod alfa był porównywany bezpośrednio z placebo (standardowe postępowanie terapeutyczne) we wnioskowanym wskazaniu.

Punkty końcowe oceniane w badaniach są istotne z punktu widzenia problemu zdrowotnego, zgodne z zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych, a także opierają się na zwalidowanych, szeroko używanych skalach oceny.

Badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego. Sposób prezentacji danych, i oceniane punkty końcowe uniemożliwiły przeprowadzenie metaanaliz.

Poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa terapii w ramach badań RCT, oceniono także długoterminowe efekty w ramach fazy przedłużonej badania ADAPT – ADAPT+.

Tab. 24. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [HR (95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Odpowiedź MG-ADL									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	<p><b>Cykl I</b>                      Populacja ogólna: OR=3,54 (95% CI: 1,87; 6,70); p&lt;0,0001; RD=30,51 (95% CI: 16,08; 44,93); p&lt;0,0001; NNTB=3,28 (95% CI: 2,23; 6,22)</p> <p>Subpopulacja pacjentów AChR-Ab+:                      OR=4,96 (95% CI: 2,35; 10,47); p&lt;0,0001; RD=38,00 (95% CI: 22,05; 53,96); p&lt;0,0001; NNTB=2,63 (95% CI: 1,85; 4,54)</p> <p><b>Cykl II</b>                      Subpopulacja pacjentów AChR-Ab+:                      OR=6,98 (95% CI: 2,80; 17,38); p&lt;0,0001; RD=45,01 (95% CI: 26,94; 63,08); p&lt;0,0001; NNTB=2,22 (95% CI: 1,59; 3,71)</p>	Krytyczna (9)	
Odpowiedź QMG									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	Populacja ogólna: OR=4,96 (95% CI: 2,35; 10,47); p<0,0001; RD=38,00 (95% CI: 22,05; 53,96); p<0,0001; NNTB=2,63 (1,85; 4,54)	Krytyczna (9)	



## 8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie efgartigimodu alfa (preparat Vyvgart®) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności wykazała, że efgartigimod alfa cechuje istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności względem standardowego postępowania terapeutycznego pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych: odpowiedzi w skali MG-ADL, odpowiedzi w skali QMG oraz odpowiedzi w skali MGC. Wyniki analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie AChR-Ab+ dodatkowo potwierdzają korzyści ze stosowania efgartigimodu alfa. W zakresie jakości życia uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść efgartigimodu alfa. Odsetki zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą efgartigimodu alfa oraz grupą standardowego postępowania terapeutycznego.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i dotyczących efektywności praktycznej

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 02.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"efgartigimod alfa" [Supplementary Concept]	6
#2	Efgartigimod[Text Word]	50
#3	Vyvgart[Text Word]	3
#4	ARGX-113[Text Word]	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	50
#6	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	16 778
#7	myasthenia gravis[Text Word]	19 936
#8	#6 OR #7	20 541
#9	#5 AND #8	35

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 02.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod	79
#2	Vyvgart	0
#3	ARGX-113	31
#4	#1 OR #2 OR #3	87
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	278
#6	myasthenia gravis	828
#7	#5 OR #6	841
#8	#4 AND #7	46

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 02.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod alfa') AND [embase]/lim	75
#2	('vyvgart'/exp OR vyvgart) AND [embase]/lim	74
#3	('argx 113'/exp OR 'argx 113') AND [embase]/lim	77
#4	#1 OR #2 OR #3	78
#5	('myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis') AND [embase]/lim	24 054

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	#4 AND #5	53

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Ponizej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

**Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.**

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
ADAPT +	James Howard, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Jan De Bleecker, Hiroyuki Murai, Andreas Meisel, Said Beydoun, Mamatha Pasnoor, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Caroline T'joen, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza; Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study; <i>Neurology</i> , May 03, 2022; 98 (18 Supplement)	Skuteczność i bezpieczeństwo
	Genge A, Pasnoor M, Bril V, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, et al. P.043 Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: concluding analyses from ADAPT. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> . Cambridge University Press; 2023;50(s2):S69-S69.	Skuteczność i bezpieczeństwo
	Mamatha Pasnoor M. et al. Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Concluding Analyses from the ADAPT+ Study (S5.006) <i>Neurology</i> Apr 2023, 100 (17 Supplement 2) 2451; DOI: 10.1212/WNL.0000000000202564	Skuteczność i bezpieczeństwo
ADAPT 2021	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. 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	Skuteczność i bezpieczeństwo
	Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chirolì S, Verschuuren JJGM. 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.	Jakość życia
	De Bleecker J, Meisel A, Howard Jr J, Vu T, Bril V, Ulrichs P, Guglietta A, T'joen C, Murai H, Utsugisawa K, Mantegazza R; Efficacy of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis: Myasthenia Gravis Composite Score Analysis From ADAPT; <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 9 (2022) S3-S309, DOI 10.3233/JND-229001	Skuteczność i bezpieczeństwo
	Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. <i>Adv Ther</i> . 2023 Apr;40(4):1818-1829. doi: 10.1007/s12325-023-02437-w. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36867327; PMCID: PMC10070298.	Jakość życia
	Qi, C, Dewilde S, Gelinas D, Brauer E, Phillips G. CO135 Hospitalization and Exacerbation Estimates of Efgartigimod Vs. Conventional Therapy in Generalized Myasthenia Gravis Patients: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 ADAPT Study. <i>Value in Health</i> (2022), Volume 25, Issue 7, S329	Skuteczność
Howard 2019	Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichs P, Verschuuren K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschuuren JJGM; 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	Skuteczność i bezpieczeństwo

	Howard J., Bril V., Mantegazza R., Beydoun S., De Rivera Garrido F.J., Piehl F., Rosa Rottoli M., Van Damme P., Vu T., Ulrichs P., Guglietta A., Beauchamp J., De Haard H., Verschuuren J.; Additional analyses of the phase 2 efgartigimod study in myasthenia gravis; <i>Neurology</i> 2020 94:15 Supplement	Abstrakt z dodatkowymi wynikami dla badania Howard 2019
--	--	---

**Tab. 29. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna.**

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
My VYVGART	Qi C, Brauer E, Gelinas D, Goyal A, Bergin C, Osipa LA, Bhuwalka A, Suthagar T, Phillips G. Real-World Usage Patterns of Vyvgart In Adults With Generalized Myasthenia Gravis In The United States. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> 24(1S):p S1-S24, February 2023.	Ocena stosowania leku w praktyce (dawkowanie)
Sacca 2023	Saccà F, Dewilde S, Nivelles E, Qi C, Jacob S, Meisel A, Palace J, Claeys K, Mantegazza R, Paci S, Phillips G; Combining Clinical Trial and Realworld Data to Model the Benefit of Efgartigimod on Productivity Losses; <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 9 (2022) S3-S309 DOI 10.3233/JND-229001;	Łączenie danych z badań klinicznych w celu modelowania korzyści efgartigimodu w zakresie utraty produktywności.

**Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.**

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Song 2022	Song Z, Zhang J, Meng J, Jiang G, Yan Z, Yang Y, Chen Z, You W, Wang Z, Chen G. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Jan 18;12:790834	Metaanaliza sieciowa
Sacca 2023	Francesco Saccà, Chiara Pane, Pablo Ezequiel Espinosa, Maria Pia Sormani, Alessio Signori; Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis; DOI: 10.1111/ene.15872	Przegląd systematyczny (publikacja ukazała się po dacie złożenia wniosku).

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ADAPT Ab-	Howard J, Brill V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker J, Murai H, Pasnoor M, Sacca F, Meisel A, Ulrichs P, Guglietta A, Tjoen C, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; Efgartigimod In AChR-Ab-seronegative generalized myasthenia gravis patients: subgroup analysis of the phase 3 adapt study; Journal of neuromuscular diseases, 2021, 8(SUPPL 1), S148-S149   added to CENTRAL: 30 September 2021	Niezgodność populacji
ADAPT SC	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Inna forma podania leku
ADAPT SC+	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPTSC+)	Inna forma podania leku

### Badania efektywności praktycznej

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Frangiamore 2022	Frangiamore R., Antozzi C., Rinaldi E., Vanoli F., Bonanno S., Gallone A., Borrelli R., Mantegazza R. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia ; Anti-FcRn treatment for generalized Myasthenia Gravis: a real world experience with Efgartigimod; Acta Myologica 2022 41:3 Supplement 1 (35-)	Brak pełnego tekstu publikacji (dostępny tylko abstrakt) z którego wynika, że populacja badana nie była zgodna z wnioskowaną (blisko połowa pacjentów nie miała przeciwciał przeciw AChR

### Opracowania wtórne

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Al-Lahham 2022	Al-Lahham T, Lacomis D. What is in the Neuromuscular Junction Literature? J Clin Neuromuscul Dis. 2022 Jun 1;23(4):189-200	Przegląd niesystematyczny
Barnett 2019	Barnett C, Tabasinejad R, Brill V. Current pharmacotherapeutic options for myasthenia gravis. Expert Opin Pharmacother. 2019 Dec;20(18):2295-2303	Przegląd niesystematyczny
Briani 2022	Briani C., Visentin A.; Therapeutic Monoclonal Antibody Therapies in Chronic Autoimmune Demyelinating Neuropathies; Neurotherapeutics 2022 19:3 (874-884)	Przegląd niesystematyczny
Chen 2021	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec;30(12):1231-1240	Brak pełnego tekstu publikacji
Dalakas 2019	Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. Nat Rev Neurol. 2019 Feb;15(2):113-124	Przegląd niesystematyczny
Dalakas 2020	Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. Curr Opin Neurol. 2020 Oct;33(5):545-552	Przegląd niesystematyczny

Dalakas 2022	Dalakas MC. Role of complement, anti-complement therapeutics, and other targeted immunotherapies in myasthenia gravis. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2022 Jul;18(7):691-701	Przegląd niesystematyczny
Farmakidis 2019	Farmakidis C., Dimachkie M.M., Pasnoor M., Barohn R.J.; Immunosuppressive and immunomodulatory therapies for neuromuscular diseases. Part II: New and novel agents; <i>Muscle and Nerve</i> 2020 61:1 (17-25)	Przegląd niesystematyczny
Habib 2020	Habib A.A., Ahmadi Jazi G., Mozaffar T.; Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis; <i>Muscle and Nerve</i> 2020 62:5 (579-592)	Przegląd niesystematyczny
Heo 2022	Heo YA. Efgartigimod: First Approval. <i>Drugs.</i> 2022 Feb;82(3):341-348. doi: 10.1007/s40265-022-01678-3. Erratum in: <i>Drugs.</i> 2022 Apr;82(5):611	Przegląd niesystematyczny
Imai 2019	Imai T.; Why is development of new treatments necessary for myasthenia gravis? Recent advances in clinical trials; <i>Neurology and Clinical Neuroscience</i> 2019 7:4 (161-165)	Przegląd niesystematyczny
Keller 2021	Keller, C.W.; Pawlitzki, M.; Wiendl, H.; Lünemann, J.D. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2021, 22, 5755	Przegląd niesystematyczny
Lascano 2021	Lascano A.M., Lalive P.H.; Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis; <i>Autoimmunity Reviews</i> 2021 20:1 Article Number 102712	Przegląd niesystematyczny
Mantegazza 2019	Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2019 Nov;31(6):623-633	Przegląd niesystematyczny
Menon 2022	Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. <i>Drugs.</i> 2022 Jun;82(8):865-887	Przegląd niesystematyczny
Patel 2020	Patel A, Lynch F, Shepherd SA. Newer Immunotherapies for the Treatment of Acute Neuromuscular Disease in the Critical Care Unit. <i>Curr Treat Options Neurol.</i> 2020 Feb 13;22(3):7	Przegląd niesystematyczny
Suzuki 2022	Chen S, Uzawa A, Murai H. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis with or without anti-acetylcholine receptor antibodies: a worldwide and Japanese perspective. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2022 Dec;18(12):1207-1215	Brak pełnego tekstu publikacji
Vanoli 2022	Vanoli F, Mantegazza R. Antibody Therapies in Autoimmune Neuromuscular Junction Disorders: Approach to Myasthenic Crisis and Chronic Management. <i>Neurotherapeutics.</i> 2022 Feb 14	Przegląd niesystematyczny
Vanoli 2022B	Vanoli F., Mantegazza R.; What are the pharmacotherapeutic considerations for the treatment of myasthenia gravis?; <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2022 23:13 (1471-1474)	Przegląd niesystematyczny
Wolfe 2021	Wolfe GI, Ward ES, de Haard H, Ulrichs P, Mozaffar T, Pasnoor M, Vidarsson G. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. <i>J Neurol Sci.</i> 2021 Nov 15;430:118074	Przegląd niesystematyczny
Zuercher 2019	Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, Rowe T, Käsermann F. Next-generation Fc receptor-targeting biologics for autoimmune diseases. <i>Autoimmun Rev.</i> 2019 Oct;18(10):102366	Przegląd niesystematyczny

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

### clinicaltrials.gov

Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT04980495	An Open-label Study to Investigate the Clinical Efficacy of Different Dosing Regimens of Efgartigimod IV in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPT NXT)	Efgartigimod alfa	-	Nie	-	Rekrutacja
NCT03770403	A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. (ADAPT+)	Efgartigimod alfa	-	Nie	ADAPT+	Ukończone
NCT03669588	An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT)	Efgartigimod alfa	-	Tak	ADAPT	Ukończone

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
ARGX-113-1705	A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Trial of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis having Generalized Muscle Weakness	Efgartigimod alfa	-	Nie	-	Trwające



ARGX-113-2003	A Phase 3b, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate Different Dosing Regimens of Intravenous Efgartigimod to Maximize and Maintain Clinical Benefit in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	Efgartigimod alfa	-	Nie	-	Trwające
ARGX-113-1704	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	Efgartigimod alfa	-	Tak	ADAPT	Ukończone

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ADAPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną myasthenia gravis, z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino;</li> <li>choroba zaklasyfikowana jako klasy II do IV wg klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America;</li> <li>wynik w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) co najmniej 5 (z &gt;50% wyniku MG-ADL z powodu objawów innych niż oczne);</li> <li>rozpoznanie poparte wywiadem w kierunku nieprawidłowych testów przeżywalności nerwowo-mięśniowego, dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium lub poprawą po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy;</li> <li>pacjenci musieli otrzymywać stałą dawkę co najmniej jednego leczenia uogólnionej miastonii (tj. inhibitory acetylocholinesterazy, kortykosteroidy lub NSIST) przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie rytuksymabu lub ekulizumabu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>tymektomia w ciągu 3 miesięcy, dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;</li> <li>aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, seropozytywność w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV z niską liczbą CD4, poziom IgG w surowicy poniżej 6 g/l podczas badania przesiewowego lub ciąży;</li> </ul>
Howard 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi;</li> <li>diagnoza gMG;</li> <li>dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał anty-AChR w wywiadzie;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy w wywiadzie mieli nowotwory złośliwe, w tym złośliwy grasiczak;</li> <li>osoby, u których wykonano tymektomię &lt;3 miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>osoby, które stosowały przeciwciało monoklonalne do immunomodulacji w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką (lub w przypadku wcześniejszego leczenia rytuksymabem z liczbą CD19 poniżej normy);</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzona aktywność życiowa zdefiniowana jako Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) wynik 5 lub wyższy w badaniu przesiewowym i wyjściowym, przy czym ponad 50% wyniku można przypisać elementom niezwiązanym z gałką oczną;</li> <li>• choroba klasy II-IVa zgodnie z systemem klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);</li> <li>• pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę standardowego leczenia MG przed randomizacją;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby, które przyjmowały jakąkolwiek terapię biologiczną lub lek badany w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• osoby, które otrzymały immunoglobulinę dożylną lub domięśniową lub plazmaferezę/wymianę osocza w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub osoby z MGFA klasy I (ograniczona choroba oczu), klasa IVb (ciężka choroba opuszkowa) lub klasa V (przełom miasteniczny);</li> </ul>

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Czas od diagnozy gMG, lata [średnia (SD)]	Klasa MGFA podczas skriningu			Wcześniejsza tymektomia [n (%)]	Pozytywność pod względem przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny [n (%)]	Pozytywność pod względem przeciwciała MUSK [n (%)]	Negatywność pod względem receptora acetylocholiny lub przeciwciała MUSK
					II [n (%)]	III [n (%)]	IV [n (%)]				
ADAPT	Efgartigimod alfa (84)	45,9 (14,4)	21 (25%)	10,1 (9,0)	34 (40%)	47 (56%)	3 (4%)	59 (70%)	65 (77%)	3 (4%)	16 (19%)
	Placebo (83)	48,2 (15,0)	28 (34%)	8,8 (7,6)	31 (37%)	49 (59%)	3 (4%)	36 (43%)	64 (77%)	3 (4%)	16 (19%)
Howard 2019	Efgartigimod alfa (12)	55,3 (13,6)	5 (41,2%)	8,2 (9,0)	6 (50%)	6 (50%)	0 (0%)	5 (42%)	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (12)	43,5 (19,3)	4 (33%)	13,3 (11,2)	7 (58%)	4 (33%)	1 (8%)	7 (58%)	b.d.	b.d.	b.d.

Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Całkowity wynik MG-ADL [średnia (SD)]	Całkowity wynik QMG [średnia (SD)]	Całkowity wynik MGC [średnia (SD)]	Całkowity wynik MG-QOL15r [średnia (SD)]	Co najmniej jedna wcześniejsza NSIST [n (%)]	Wyjściowa terapia miastonii			
							Jakikolwiek steroid [n (%)]	Jakikolwiek NSIST [n (%)]	Steroid i NSIST [n (%)]	Brak steroidu lub NSIST [n (%)]
ADAPT	Efgartigimod alfa (84)	9,2 (2,6)	16,2 (5,0)	18,8 (6,1)	16,1 (6,4)	62 (74%)	60 (71%)	51 (61%)	43 (51%)	16 (19%)
	Placebo (83)	8,8 (2,3)	15,5 (4,6)	18,3 (5,5)	16,8 (5,7)	57 (69%)	67 (81%)	51 (61%)	44 (53%)	7 (8%)
Howard 2019	Efgartigimod alfa (12)	8,0 (3,0)	14,5 (6,3)	16,7 (8,7)	19,7 (5,7)	b.d.	8 (66,7)	9 (75,0)	b.d.	b.d.
	Placebo (12)	8,0 (2,2)	11,8 (5,4)	14,5 (4,5)	14,5 (6,1)	b.d.	5 (41,7)	3 (25,0)	b.d.	b.d.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Zakazane leki	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Brak skuteczności	Wycofanie zgody	Decyzja sponsora	Terapia ratunkowa
ADAPT	Efgartigimod alfa	84	84	84	84	5 (6%)	0 (0%)	1 (1%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
	Placebo	83	83	83	83	10 (12%)	1 (1%)	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (4%)	1 (1%)	2 (2%)
Howard 2019	Efgartigimod alfa	12	12	12	12	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Placebo	12	12	12	12	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
<b>Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe</b>	
odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w pierwszym cyklu leczenia	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w drugim cyklu leczenia	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
<b>Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe</b>	
odsetek osób z odpowiedziami skali QMG (zdefiniowany jako poprawa o $\geq 3$ punkty całkowitego wyniku QMG przez $\geq 4$ kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
odsetek osób z odpowiedziami skali MG-ADL w cyklu 1	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
odsetek czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino do dnia 126.	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
Mediana czasu od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
odsetek osób z wczesną odpowiedzią skali MG-ADL w cyklu 1 (osoby z pierwszą odpowiedzią skali MG-ADL o $\geq 2$ punkty występującą do tygodnia 2) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia (wizyta 16) wyników ciężkości choroby w skalach: MG ADL, QMG i MGC	punkt końcowy oceniany w badaniu Howard 2019
zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (wizyta 16) wyników ciężkości choroby w skalach: MG ADL, QMG i MGC	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
<b>Jakość życia</b>	
zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia (wizyta 16) wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL 15r	punkt końcowy oceniany w badaniu Howard 2019
zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (cykl 1) wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL 15r	punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi; odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych)	w badaniu Howard 2019 bezpieczeństwo i tolerancja stanowią pierwszorzędowy punkt końcowy

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 41. Metodyka badań.

Badanie	ADAPT	Howard 2019
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	56 ośrodków w 15 krajach Północnej Ameryki, Europy i Japonii	15 ośrodków w 8 krajach (Belgia, Kanada, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, USA)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	167/167/167	24/24/24
Czas obserwacji	10 tygodni	11 tygodni (15 dni w celu oceny kwalifikacji pacjentów do udziału w badaniu + 3-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji)
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią, z lub bez przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią z osłabieniem mięśni, posiadający przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino
Porównywane interwencje	Efgartigimod alfa (10 mg/kg) lub placebo podawane w 4 wlewach na cykl (1 wlew na tydzień). Po każdym cyklu następował okres co najmniej 5 tygodni obserwacji. Kolejne cykle mogły rozpocząć się nie wcześniej niż 8 tygodni od rozpoczęcia poprzedniego cyklu	Efgartigimod alfa (10 mg/kg) lub placebo podawane w 4 wlewach na cykl (1 wlew na tydzień). Całkowita dawka została ograniczona do 1200 mg dla pacjentów o masie $\geq 120$ kg
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę argenx	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę argenx
Analiza ITT	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 11. i Rys. 12. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

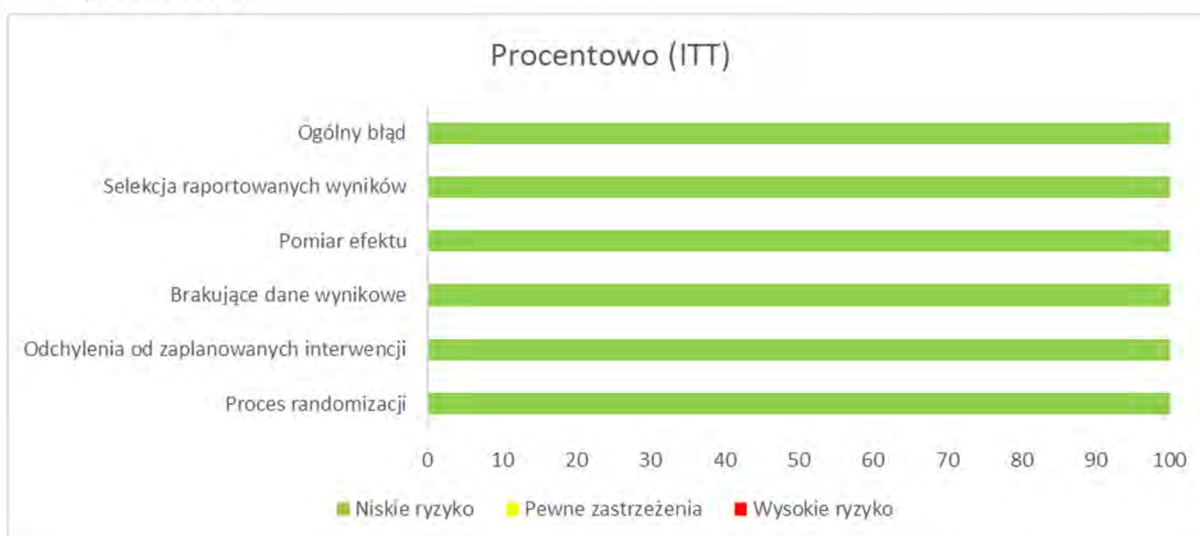
Rys. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Kod badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Bezpieczeństwo	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko  
? Pewne obawy  
- Wysokie ryzyko

Odpowiedź MD-ADL w badaniu ADAPT oceniono zarówno dla odpowiedzi w I jak i w II cyklu.

Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.





W Tab. 42. przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

**Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ADAPT	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Niskie**	Niskie	Niskie	Niskie
Howard 2019	Niskie^	Niskie^	Niskie^^	Niskie^^	Niskie	Niskie	Niskie

\* Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do efgartigimodu alfa lub placebo. Placebo dopasowano wyglądem do efgartigimodu alfa i dostarczono w identycznych pojemnikach. Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi, przy użyciu zarówno systemów internetowych, jak i głosowych, przez niezależną firmę (SGS, Zwijnaarde, Belgia), która utrzymywała kody randomizacji aż do ostatecznej blokady bazy danych. Randomizacja opierała się na trzech czynnikach stratyfikacji: status przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi (dodatni vs ujemny), NSIST (przyjmowanie vs nieprzyjmowanie) oraz narodowość japońska (tak vs nie). Czynniki stratyfikacji zostały wybrane w celu zapewnienia spójności działania w zależności od statusu przeciwciał, jednocześnie stosowanych leków i pochodzenia etnicznego. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów oczekiwanych w poszczególnych ośrodkach, randomizację przeprowadzono pomiędzy wszystkimi ośrodkami, a nie w ich obrębie.

\*\* Pacjenci, badacze, sponsor i personel ośrodka klinicznego byli zaślepieni pod względem przydziału do grup leczenia przez cały okres trwania badania; badanie opisano jako podwójnie zaślepienie (ang. *double-blind*).

^ Uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania efgartigimodu alfa lub dopasowanego placebo w połączeniu ze standardową terapią. Dopasowane placebo zawierało ten sam preparat co efgartigimod alfa, ale bez składnika aktywnego, miało identyczny wygląd fizyczny i było dostarczane w identycznych pojemnikach w celu zachowania maskowania.

Po rejestracji pacjentowi przydzielono numer randomizacyjny za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS). Na pierwszej wizycie pacjent został randomizowany przez ośrodek za pośrednictwem systemu IWRS, który wygenerował numer randomizacji pacjenta.

^^ Badacze i personel, pacjenci i członkowie zespołu badawczego ze sponsora lub wyznaczonej przez sponsora CRO (IQVIA) pozostawali zamaskowani dla przydziału leczenia aż do ostatecznego zamknięcia bazy danych.

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 5\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 5\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

# Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 43 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Song 2022
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> </ul>	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Song 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>	
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili przyczyny wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>	Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Song 2022
<p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	Tak
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezы dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	Nie
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p>	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Song 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Tak
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li> <li>Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>	Niska

## Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2022

### EMA

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z klasą V według klasyfikacji *Miastenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

Nie badano stosowania leczenia efgartigimodem alfa u pacjentów z klasą V MGFA (tj. z przełomem miastenicznym), zdefiniowaną jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia leczenia uznaną metodą terapii przełomu MG i efgartigimodem alfa oraz ich potencjalne interakcje.

#### Zakażenia

Efgartigimod alfa powoduje przemijające zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, dlatego ryzyko zakażeń może się zwiększyć. Najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi w badaniach klinicznych były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych. Podczas leczenia produktem leczniczym Vyvgart należy monitorować pacjentów 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.

#### Reakcje na infuzję

Mogą wystąpić reakcje na infuzję, takie jak wysypka lub świąd. W badaniu klinicznym ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania ani zaprzestania leczenia. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję. W razie wystąpienia reakcji wlew należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu podawanie można wznowić, w razie potrzeby w wolniejszym tempie.

#### Szczepienia

Nie badano stosowania szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa. Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie szczepionek nie są znane. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień i co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia szczepienie żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane. W przypadku wszystkich innych szczepionek, należy je podać co najmniej 2 tygodnie po ostatnim wlewie w cyklu leczenia i 4 tygodnie przed rozpoczęciem kolejnego cyklu.

#### Immunogenność

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 25/165 (15%) pacjentów z gMG. Wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 17/83 (21%) pacjentów. U 3 z tych 17 pacjentów wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi (*anti-drug antibodies*, ADA) utrzymywały się do końca badania. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 6/83 (7%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Vyvgart, w tym u pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami ADA wywołanymi leczeniem. Ponowne leczenie nie spowodowało zwiększenia częstości występowania ani miana przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa. Nie stwierdzono wyraźnego wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

#### Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 67,2 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 3,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### Dodatkowy monitoring

Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany nawet bardziej intensywnie niż inne leki.



## **FDA**

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Vyvgart należą infekcje dróg oddechowych, bóle głowy i infekcje dróg moczowych. Ponieważ lek Vyvgart powoduje obniżenie poziomu IgG, ryzyko infekcji może wzrosnąć. Występowały reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk powiek, duszność i wysypka. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci stosujący produkt Vyvgart powinni monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń podczas leczenia. Personel medyczny powinien zastosować odpowiednie leczenie i rozważyć opóźnienie podania produktu Vyvgart pacjentom z czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia.

## Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

**Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa względem placebo w zakresie ocenianych punktów końcowych.**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź MG-ADL w I cyklu (AChR-Ab+)	ADAPT	44/65 (67,7%)	19/64 (29,7%)	4,96 (2,35; 10,47)	<0,0001	38,00 (22,05; 53,96)	<0,0001	2,63 (1,85; 4,54)
Odpowiedź MG-ADL w II cyklu (AChR-Ab+)	ADAPT	36/51 (70,6%)	11/43 (25,6%)	6,98 (2,80; 17,38)	<0,0001	45,01 (26,94; 63,08)	<0,0001	2,22 (1,59; 3,71)
Odpowiedź QMG	ADAPT	41/65 (63,1%)	9/64 (14,1%)	10,44 (4,39; 24,83)	<0,0001	49,01 (34,52; 63,51)	<0,0001	2,04 (1,57; 2,90)
Odpowiedź MG-ADL w I cyklu (wszyscy pacjenci)	ADAPT	57/84 (67,9%)	31/83 (37,3%)	3,54 (1,87; 6,70)	0,0001	30,51 (16,08; 44,93)	<0,0001	3,28 (2,23; 6,22)
Wczesna odpowiedź MG-ADL w I cyklu (AChR-Ab+)	ADAPT	37/65 (56,9%)	16/64 (25,0%)	3,96 (1,87; 8,38)	0,0003	31,92 (15,88; 47,97)	0,0001	3,13 (2,08; 6,30)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

**Tab. 47. Wyniki z zakresu skuteczności - odsetek czasu z klinicznie istotną poprawą w zakresie MG-ADL u pacjentów AChR-Ab+.**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja %	Komparator %	Wartość p
Odsetek czasu z klinicznie istotną poprawą MG-ADL (AChR-Ab+)	ADAPT	48,7%	26,6%	0,0001

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

**Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - mediana oraz przedział międzykwartyłowy czasu od dnia 28 do braku klinicznie istotnej poprawy u pacjentów AChR-Ab+.**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja		Komparator		Wartość p
		Mediana, dni	IQR	Mediana, dni	IQR	
Mediana czasu od dnia 28 do braku klinicznie istotnej poprawy (AChR-Ab+)	ADAPT	35	18-71	8	1-57	0,26

IQR - rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

**Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości od wartości wyjściowych do 11. tygodnia w zakresie skal QMG, MG-ADL i MGC dla efgartigimodu alfa i placebo.**

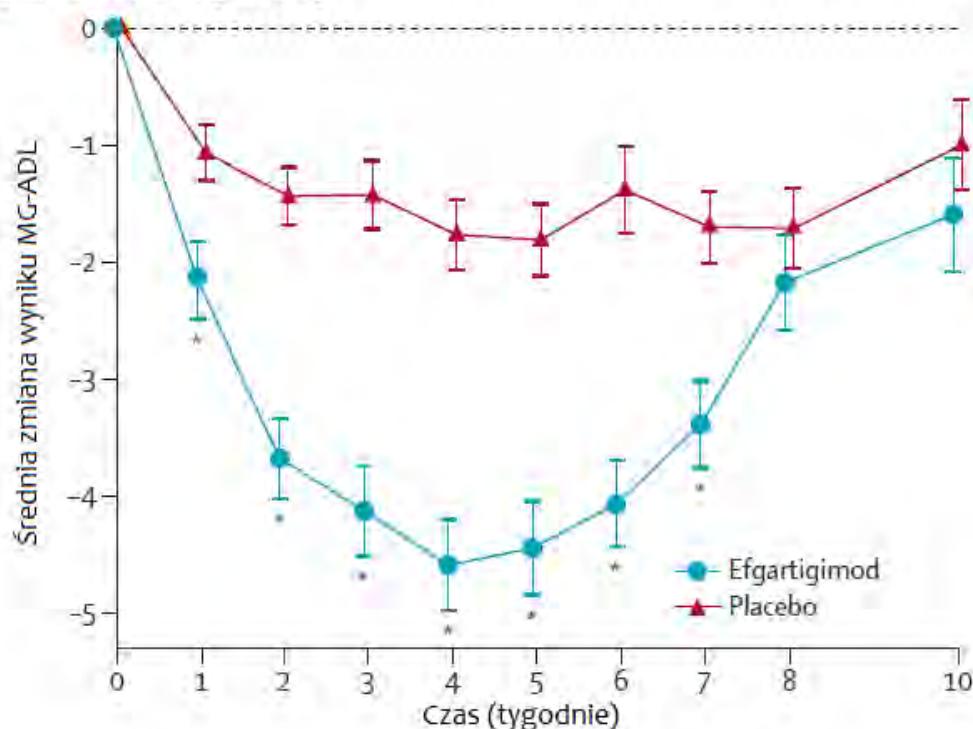
Punkt czasowy	QMG		MG-ADL		MGC	
	Efgartigimod alfa	Placebo	Efgartigimod alfa	Placebo	Efgartigimod alfa	Placebo
	Średnia ± SE	Średnia ± SE	Średnia ± SE	Średnia ± SE	Średnia ± SE	Średnia ± SE
0. tydzień <sup>^</sup>	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
1. tydzień <sup>^</sup>	-2,8 ± 0,9*	0,0 ± 0,6	-1,9 ± 0,8	-0,7 ± 0,4	-4,3 ± 1,7	-1,3 ± 0,8
2. tydzień <sup>^</sup>	-4,0 ± 1,2	-1,8 ± 0,9	-2,8 ± 0,6	-2,2 ± 0,6	-5,8 ± 1,9	-4,4 ± 1,3
3. tydzień <sup>^</sup>	-4,0 ± 1,3	-1,8 ± 1,1	-3,5 ± 0,8	-2,5 ± 0,7	-7,8 ± 2,0	-4,0 ± 1,1
4. tydzień	-4,9 ± 1,4	-1,4 ± 1,1	-4,1 ± 0,8*	-2,3 ± 0,8	-8,7 ± 2,1	-4,1 ± 1,6
5. tydzień	-5,7 ± 1,7	-1,9 ± 1,0	-4,2 ± 1,0*	-2,1 ± 0,7	-9,0 ± 2,5	-4,1 ± 1,6
6. tydzień	-4,6 ± 1,7	-2,1 ± 1,4	-3,8 ± 0,8	-2,4 ± 0,8	-8,6 ± 2,5	-3,5 ± 1,8
7. tydzień	-5,5 ± 1,8	-2,1 ± 1,3	-4,4 ± 1,1	-2,9 ± 0,9	-9,4 ± 2,4	-4,2 ± 1,7
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-4,5 ± 2,0	-1,8 ± 1,5	-3,4 ± 1,0	-1,8 ± 1,0	-7,2 ± 2,7	-3,8 ± 2,0
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-4,8 ± 2,4	-2,1 ± 1,6	-3,5 ± 1,1	-1,8 ± 1,2	7,1 ± 2,9	-3,8 ± 2,0

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

<sup>^</sup>podanie dawki leku/placebo (10 mg/kg)

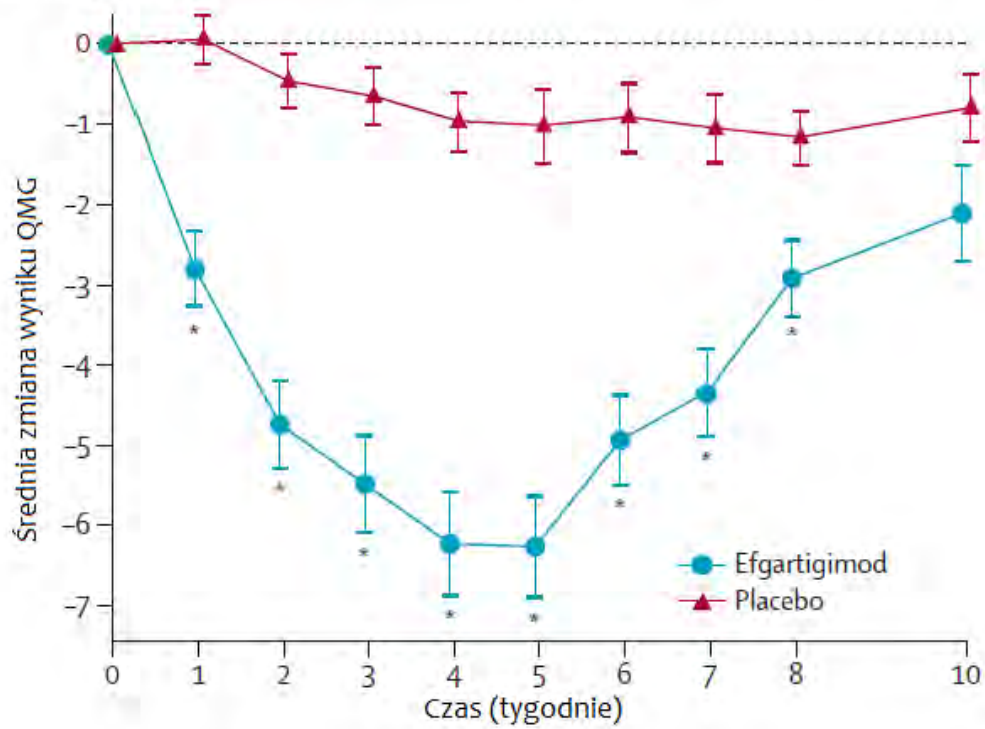
\*p<0,05

**Rys. 13 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MG-ADL do 10. tygodnia badania [ADAPT].**



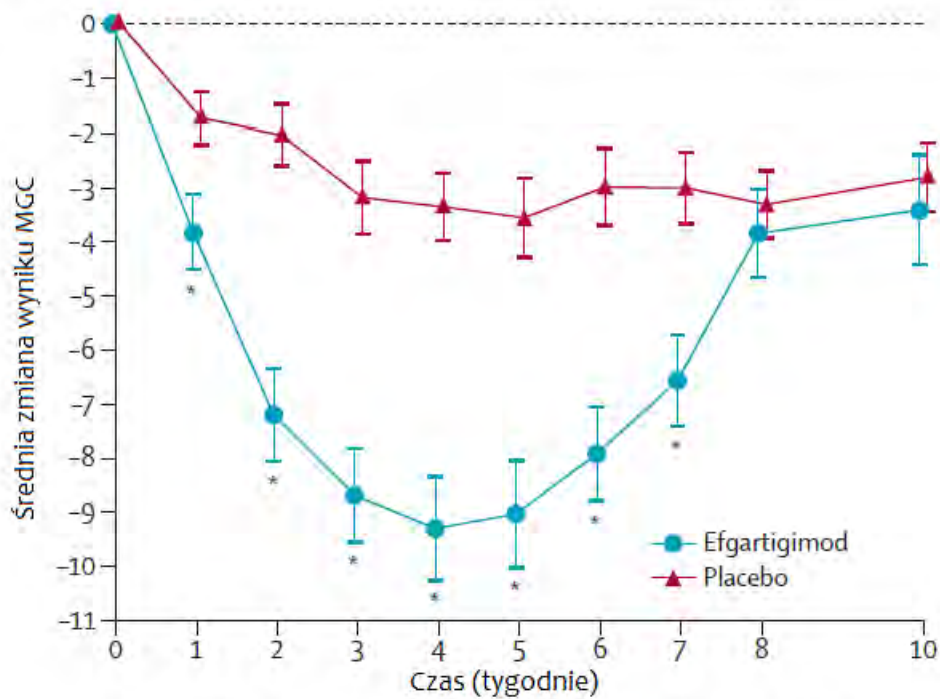
Śłupki błędów reprezentują błąd standardowy. \*p<0,05

Rys. 14 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości QMG do 10. tygodnia badania [ADAPT].



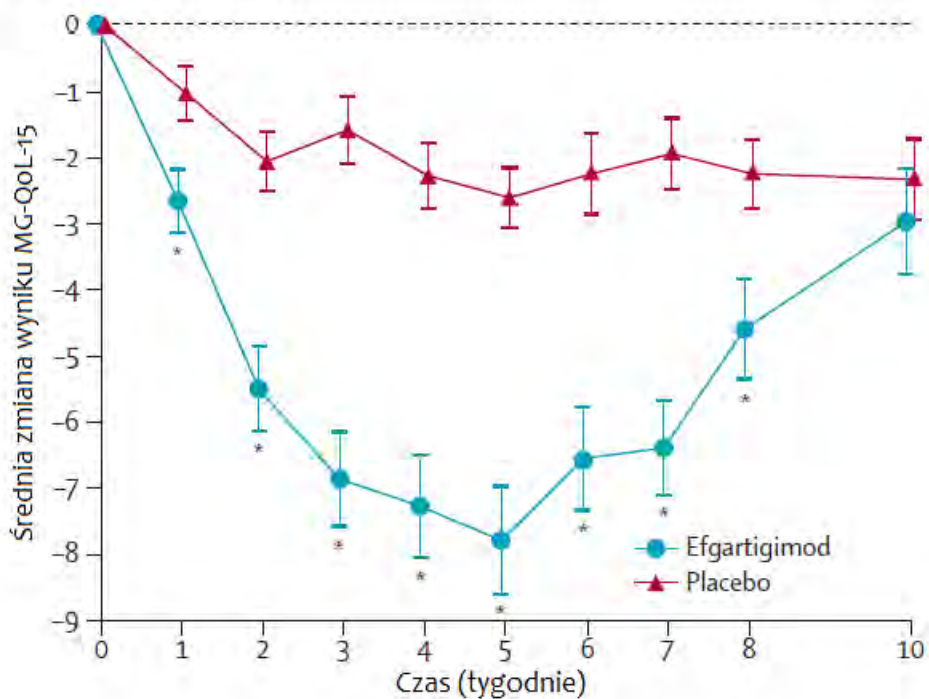
Słupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

**Rys. 15 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MGC do 10. tygodnia badania [ADAPT].**



Śłupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

**Rys. 16 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MG-QoL-15r do 10. tygodnia badania [ADAPT].**



Śłupki błędów reprezentują błąd standardowy. \* $p < 0,05$

## Aneks 14. Kwestionariusze oceny efektywności

### Kwestionariusz MG-ADL

Formularz dotyczący oceny aktywności życia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Living*, MG-ADL) to 8-punktowa skala zgłaszana przez pacjentów, która mierzy objawy miastonii (MG) i stan funkcjonalny. Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 24 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan funkcjonalny, natomiast 24 - najgorszy. [Muppidi 2022]

Szczegółowe kryteria oceny zgodnie z kwestionariuszem MG-ADL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 50. Kwestionariusz MG-ADL.

	0 = norma	1	2	3 = najsilniejsze
Rozmawianie	W normie	Od czasu do czasu bełkotanie lub mowa nosowa	Nieustanne bełkotanie lub mowa nosowa, ale można zrozumieć	Mowa trudna do zrozumienia
Żucie	W normie	Zmęczenie przy jedzeniu stałych pokarmów	Zmęczenie przy jedzeniu miękkich pokarmów	Zgębnik żołądkowy
Polykanie	W normie	Rzadkie epizody dławienia	Częste dławienie wymagające zmiany diety	Zgębnik żołądkowy
Oddychanie	W normie	Duszność z wysiłku	Duszność w spoczynku	Zależność od respiratora
Upośledzenie zdolności do mycia zębów lub czesania włosów	Brak	Dodatkowy wysiłek, ale nie są potrzebne okresy odpoczynku	Wymagane okresy odpoczynku	Brak możliwości wykonania jednej z tych czynności
Upośledzenie zdolności do podniesienia się z krzesła	Brak	Łagodne, czasem używa rąk	Umiarkowane, zawsze używa rąk	Ciężkie, wymaga pomocy
Podwójne widzenie	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie bez przerwy	Stale
Opadanie powieki	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie bez przerwy	Stale

### Kwestionariusz QMG

Test QMG (ang. *The Quantitative Myasthenia Gravis Test*) to ustandaryzowany system ilościowej oceny siły opracowany specjalnie dla MG. Wyższe liczby są reprezentatywne dla poważniejszego upośledzenia (skala 0-39). Stosowana jest jako miara poprawy i pogorszenia stanu pacjenta. Ostatnie dane potwierdzają zastosowanie 2- lub 3-punktowej zmiany w QMG jako kryterium minimalnej klinicznie istotnej zmiany. W łagodnej (QMG 0-9) do umiarkowanej chorobie (QMG 10-16), 2-punktowa zmiana jest istotna klinicznie, a w ciężkiej MG (QMG >16) 3-punktowa zmiana jest istotna klinicznie. [myasthenia.org]

Szczegółowe kryteria oceny zgodnie z kwestionariuszem QMG przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 51 Kwestionariusz QMG.**

	0 = norma	1	2	3 = najsilniejsze
Podwójne widzenie na bocznym spojrzeniu w prawo lub w lewo (zakreślić jedno)	61 sek	11-60 sek	1-10 sek	Spontaniczne
Opadanie powiek (spojrzenie do góry)	61 sek	11-60 sek	1-10 sek	Spontaniczne
Mięśnie twarzy	Normalne	Kompletne, słabe, trochę oporu	Kompletne, bez oporu	Niekompletne
Poćknięcie ½ szklanki wody	Normalne	Minimalny kaszel lub przeczyszczenie gardła	Ciężki kaszel/zadławienie lub niedomykalność nosa	Brak możliwości polykania (nie przeprowadzono testu)
Mowa po głośnym liczeniu od 1 do 50 (początek dyzartrii)	Brak przy #50	Dyzartria przy #30-49	Dyzartria przy #10-29	Dyzartria przy #9
Wyciąganie prawej ręki (90 st. na siedząco)	240 sek	90-239 sek	10-89 sek	0-9 sek
Wyciąganie lewej ręki (90 st. na siedząco)	240 sek	90-239 sek	10-89 sek	0-9 sek
Pojemność życiowa płuc (% przewidywanej)	≥80%	65-79%	50-64%	<50%
Chwył prawą ręką (KgW) Mężczyzna Kobieta	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4
Chwył lewą ręką (KgW) Mężczyzna Kobieta	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4
Podniesienie głowy (45 st., pozycja leżąca na plecach)	120 sek	30-119 sek	1-29 sek	0 sek
Wyciągnięcie prawej nogi (45 st. pozycja leżąca na plecach)	100 sek	31-99 sek	1-30 sek	0 sek
Wyciągnięcie lewej nogi (45 st. pozycja leżąca na plecach)	100 sek	31-99 sek	1-30 sek	0 sek
<b>Całościowy wynik QMG</b>	0-39			

KgW - kilogramo-wat; sek - sekunda;

## Kwestionariusz MGC

Skala Myasthenia Gravis Composite została zwalidowana jako wynik pomiaru objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentów z miastenią gravis (MG).

Kryteria wymagają przedstawienia wyniku obliczonego przez wypełnienie każdej sekcji w tabeli po ocenie zarówno badania lekarskiego, jak i objawów przedmiotowych i podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta.

**Tab. 52. Kwestionariusz MGC.**

<b>Opadanie powiek przy patrzeniu w górę (badanie lekarskie)</b>	
≥ 45 sekund	0 pkt
11 - 45 sekund	1 pkt
1 - 10 sekund	2 pkt
Natychmiastowe	3 pkt
<b>Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok, w lewo lub w prawo (badanie lekarskie)</b>	
≥ 45 sekund	0 pkt

11 - 45 sekund	1 pkt
1 - 10 sekund	3 pkt
natychmiastowe	4 pkt
<b>Zamykanie oczu (badanie lekarskie)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły)	0 pkt
Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami)	1 pkt
Ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać otwartych oczu)	2 pkt
<b>Mowa (historia pacjenta)</b>	
Prawidłowa	0 pkt
Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa	2 pkt
Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała	4 pkt
Mowa trudna do zrozumienia	6 pkt
<b>Żucie (historia pacjenta)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Zmęczenie przy przeżuwanie stałego pokarmu	2 pkt
Zmęczenie przy przeżuwanie miękkiego pokarmu	4 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
<b>Połykanie (historia pacjenta)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Rzadkie epizody zadławienia lub trudności z połykaniem	2 pkt
Częste problemy z połykaniem, np. konieczność zmian w diecie	5 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
<b>Oddychanie (uważa się, że może być spowodowane przez MG)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Duszność podczas wysiłku	2 pkt
Duszność w spoczynku	4 pkt
Zależność od respiratora	9 pkt
<b>Zgięcie lub wyprost szyi (badanie lekarskie)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	1 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$ )	3 pkt*
Ciężkie osłabienie	4 pkt
<b>Odwodzenie ramienia (badanie lekarskie)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	2 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$ )	4 pkt*
Ciężkie osłabienie	5 pkt
<b>Zgięcie biodra (badanie lekarskie)</b>	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	2 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$ )	4 pkt*
Ciężkie osłabienie	5 pkt

\*Umiarkowane osłabienie dla elementów szyi i kończyn powinno być interpretowane jako osłabienie, które wnosi ok. 50%  $\pm 15\%$  oczekiwanej normalnej siły. Każde osłabienie łagodniejsze niż to byłoby łagodne, a każde osłabienie poważniejsze niż to byłoby klasyfikowane jako poważne.



## Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r

Kwestionariusz MGQoL 15 jest badaniem mającym na celu ocenę aspektów życia związanych z myasthenia gravis. Istnieje odpowiednia korelacja między 15 pozycjami MG-QOL 15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL i MG-MMT). MG-QOL 15 ma trafność konstrukcyjną w praktyce klinicznej i stanowi skuteczną i wartościową metodę oceny jakości życia pacjentów z MG. Jednak wielkość zmiany wymagana do wskazania poprawy lub pogorszenia jest zmienna i zależy od ciężkości choroby. MG-QOL 15 może zostać wypełniony przez pacjenta lub podany przez lekarza lub przeszkolony personel kliniki lub koordynatora badania. [myasthenia.org]

Wygląd kwestionariusza MG-QoL-15r przedstawiono w poniższej tabeli. Podczas jego wypełniania należy wskazać, na ile prawdziwe było każde twierdzenie (w ciągu ostatnich kilku tygodni).

Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana po wypełnieniu kwestionariusza, tym wyższa jakość życia pacjenta.

**Tab. 53 Kwestionariusz MG-QoL-15r.**

	Wcale	Trochę	Bardzo
	0	1	2
Jestem sfrustrowany moją MG.			
Mam problem z używaniem oczu.			
Mam problemy z jedzeniem z powodu MG.			
Ograniczyłem swoją aktywność społeczną z powodu mojej MG.			
Moja MG ogranicza moją zdolność do czerpania przyjemności z hobby i zabawy.			
Mam problemy z zaspokojeniem potrzeb mojej rodziny z powodu mojej MG.			
Muszę robić plany wokół mojej MG.			
MG negatywnie wpłynęła na moje umiejętności zawodowe i status pracy.			
Mam trudności z mówieniem z powodu MG.			
Mam problemy z jazdą samochodem z powodu MG.			
Jestem przygnębiony moją MG.			
Mam problemy z chodzeniem z powodu MG.			
Mam problemy z poruszaniem się po miejscach publicznych z powodu mojej MG.			
Czuję się przytłoczony moją MG.			
Mam problemy z zaspokojeniem moich osobistych potrzeb pielęgnacyjnych.			

\*MG - miastenia (ang. *myasthenia gravis*)

## Spis rysunków

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania –diagram PRISMA [Moher 2009].....	17
Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. ....	22
Rys. 3. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	30
Rys. 4. Zmiana wartości w skali QMG do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	30
Rys. 5. Zmiana wartości w skali MGC do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	31
Rys. 6. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 10. tygodnia badania [ADAPT].....	34
Rys. 7. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii (zestaw norm UK). ....	35
Rys. 8. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii (zestaw norm UK). ....	35
Rys. 9. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii. ....	35
Rys. 10. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii. ....	36
Rys. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.....	63
Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.....	63
Rys. 13 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MG-ADL do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	74
Rys. 14 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości QMG do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	75
Rys. 15 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MGC do 10. tygodnia badania [ADAPT]. ....	76
Rys. 16 Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości MG-QoL-15r do 10. tygodnia badania [ADAPT].....	76

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 5 Opracowania wtórne. ....	19
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	20
Tab. 7. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w I cyklu. ....	25
Tab. 8. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w II cyklu. ....	25
Tab. 9. Odpowiedź w skali QMG. ....	26
Tab. 10. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z klinicznie istotną poprawą w skali MG-ADL.....	26
Tab. 11. Mediana czasu klinicznie istotnej poprawy. ....	27
Tab. 12. Wczesne odpowiedzi w skali MD-ADL (pacjenci AChR-Ab+). ....	27
Tab. 13. Zmiana wartości w skali QMG do 11. tygodnia badania [Howard 2019].....	28
Tab. 14. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 11. tygodnia badania [Howard 2019].....	28
Tab. 15. Zmiana wartości w skali MGC do 11. tygodnia badania [Howard 2019]. ....	29
Tab. 16. Odsetek pacjentów zgłaszających prawidłowe funkcjonowanie w pozycjach MG-ADL na początku badania i po jego zakończeniu. ....	31
Tab. 17. Zmiana wyniku MGC w 4 tygodniu obserwacji (pacjenci AChR-Ab+). ....	32
Tab. 18. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 11. tygodnia badania [Howard 2019].....	33
Tab. 19. Odsetek pacjentów zgłaszających brak lub niewielkie problemy w pozycjach EQ-5D na początku badania i po jego zakończeniu. ....	37
Tab. 20. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych. ....	37
Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.11.2022) [ <i>adrreports.eu</i> ].....	40
Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.11.2022) [ <i>vigiaccess.org</i> ].....	41
Tab. 23 Analizy agencji HTA. ....	46
Tab. 24. Ocena siły dowodów w skali GRADE. ....	47
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 02.03.2023. ....	49
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 02.03.2023.....	49
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 02.03.2023. ....	49
Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....	51
Tab. 29. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna. ....	52
Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. ....	52

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	53
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. ....	53
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	53
Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	55
Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. ....	55
Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	57
Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne. ....	59
Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....	59
Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania. ....	60
Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	61
Tab. 41. Metodyka badań. ....	62
Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	64
Tab. 43. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	65
Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	69
Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	69
Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa względem placebo w zakresie ocenianych punktów końcowych. ....	73
Tab. 47. Wyniki z zakresu skuteczności - odsetek czasu z klinicznie istotną poprawą w zakresie MG-ADL u pacjentów AChR-Ab+. ....	73
Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - mediana oraz przedział międzykwartyłowy czasu od dnia 28 do braku klinicznie istotnej poprawy u pacjentów AChR-Ab+. ....	73
Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości od wartości wyjściowych do 11. tygodnia w zakresie skal QMG, MG-ADL i MGC dla efgartigimodu alfa i placebo. ....	74
Tab. 50. Kwestionariusz MG-ADL. ....	77
Tab. 51. Kwestionariusz QMG. ....	78
Tab. 52. Kwestionariusz MGC. ....	78
Tab. 53. Kwestionariusz MG-QoL-15r. ....	80

# Bibliografia

- ADAPT 2021** Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Jul;20(7):526-536
- ADAPT+** James Howard, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Jan De Bleecker, Hiroyuki Murai, Andreas Meisel, Said Beydoun, Mamatha Pasnoor, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Caroline T'joen, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza; Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study; *Neurology*, May 03, 2022; 98 (18 Supplement)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Howard 2019** Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichs P, Verschuuren K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschuuren JJGM; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673
- Howard 2019B** Howard J., Bril V., Mantegazza R., Beydoun S., De Rivera Garrido F.J., Piehl F., Rosa Rottoli M., Van Damme P., Vu T., Ulrichs P., Guglietta A., Beauchamp J., De Haard H., Verschuuren J.; Additional analyses of the phase 2 efgartigimod study in myasthenia gravis; *Neurology* 2020 94:15 Supplement
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339: b2535. doi: 10.1136/bmj. b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Muppidi 2022** Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve.* 2022 Jun;65(6):630-639. doi: 10.1002/mus.27476. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34989427; PMCID: PMC9302997.
- myasthenia.org** <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals>
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu  
medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

**Song 2022**

Song Z, Zhang J, Meng J, Jiang G, Yan Z, Yang Y, Chen Z, You W, Wang Z, Chen G.  
Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-  
Analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 18;12:790834

**Ustawa  
refundacyjn  
a 2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych  
specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011  
Nr 122 poz. 696)