



Vyvgart[®] (efgartigimod alfa) w leczeniu miastenii

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2022

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
<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	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.4 Klasyfikacja	10
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	11
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	12
2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne	13
2.8 Aktualne postępowanie medyczne.....	14
2.8.1 Leczenie objawowe	14
2.8.2 Leczenie immunosupresyjne	14
2.8.3 Leczenie immunomodulujące.....	17
2.8.4 Zabiegi chirurgiczne.....	17
2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
2.10 Wybór populacji docelowej.....	20
3 Interwencja.....	21
3.1 Charakterystyka interwencji	21
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	21
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	22
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	22
3.1.4 Mechanizm działania	23
3.1.5 Przeciwwskazania	23
3.1.6 Przedawkowanie	24
3.1.7 Działania niepożądane	24
3.1.8 Kompetencje personelu	25
3.2 Status refundacyjny w Polsce	25
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla efgartigimodu alfa.....	25
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla efgartigimodu alfa.....	26
3.5 Rekomendacje refundacyjne	27
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	27
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	32
4 Technologie opcjonalne.....	33
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	33

4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	36
5	Efekty zdrowotne	48
5.1	Skale używane do oceny miastennii i kwestionariusze oceny efektywności terapii.....	49
5.1.1	Kwestionariusz MG-ADL.....	49
5.1.2	Kwestionariusz QMG.....	49
5.1.3	Kwestionariusz MGC.....	50
5.1.4	Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r.....	51
6	Rodzaj i jakość dowodów	53
7	Podsumowanie	54
Aneks 1. Program lekowy		56
Spis rysunków		59
Spis tabel.....		60
Bibliografia.....		61

Wykaz skrótów i akronimów

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

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 (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
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>)
RNS	elektrostymulacyjna próba nużliwości (ang. <i>repetitive nerve stimulation</i>)
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SFEMG	elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. <i>single-fibre electromyography</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA (den. <i>Zorginstituut Nederland</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Problem zdrowotny

Miastenia gravis (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną należącą do grupy chorób nerwowo-mięśniowych. U większości pacjentów w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przeciwciała kierowane są przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab). Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Epidemiologia

Miastenia, zgodnie z definicją przyjęto w UE (częstość występowania niższa niż 1/2000) należy do chorób rzadkich. Zapadalność na miastenię w Polsce wyniosła 2,36/100 000 (95% CI: 2,2-2,51), przy czym dla kobiet wynosiła ona 2,54/100 000 (95% CI: 2,32-2,76), a dla mężczyzn 2,16/100 000 (95% CI: 1,95-2,37). Rozpowszechnienie miastenii gravis wynosi 22,65/100 000 (95% CI: 22,18-23,13), 27,30/100 000 dla kobiet (95% CI: 26,56-28,03) oraz 17,69/100 000 dla mężczyzn (95% CI: 17,09-18,30). Ponadto średni wiek zapadalności jest dla kobiet niższy niż dla mężczyzn (59,17 lat vs. 64,12 lat).

Metody leczenia

Jeżeli objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory cholinoesterazy, które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najczęściej poprawa po inhibitorach cholinoesterazy jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje. Jeśli leczenie inhibitorami cholinoesterazy nie przynosi poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi lekami są: glikokortykosteroidy (prednizon) i azatiopryna. W przypadku braku ich skuteczności w leczeniu stosowane są cyklofosfamid i cyklosporyna A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. Miastenia jest chorobą przewlekłą przez co skutki uboczne ekspozycji na długotrwałe stosowanie steroidów lub innych leków immunosupresyjnych mogą negatywnie wpłynąć na długość lub jakość życia. Stosowanie przewlekłej kortykosteroidoterapii charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, w tym przede wszystkim metabolicznych działań ubocznych. Powikłania przewlekłego stosowania steroidów zależą od dawki oraz czasu leczenia, co w przypadku miastenii stanowi poważny problem terapeutyczny. Z powodu niekorzystnego profilu działań niepożądanych steroidoterapię często stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym umożliwiającym redukcję dawek steroidów. Długotrwałe stosowanie immunosupersji naraża pacjentów na poważne zdarzenia niepożądane, które mogą obejmować toksycność dla wątroby i szpiku kostnego, nowotwory złośliwe i zwiększone ryzyko zakażenia. Tym samym istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba bardziej skutecznych, dobrze tolerowanych metod leczenia gMG, kontrolujących objawy przy niewielkiej ilości działań niepożądanych co pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów. Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r., obecnie efgartigimod alfa nie jest wymieniony w wykazie leków refundowanych w Polsce.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczeni glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Vyvgart® (efgartigimod alfa) jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego;
- (C) komparatory, do których należy:
 - standardowe postępowanie lecznicze obejmujące: terapię inhibitorami acetylocholinoesterazy i leczenie immunosupresyjne;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - wyniki z zakresu skuteczności klinicznej mierzone przy użyciu skal:
 - MG-ADL,
 - QMG,
 - MGC,
 - wyniki z zakresu jakości życia:
 - MGQoL15r,
 - działania niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne;
 - opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego;
 - badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholin (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania efgartigimodu alfa w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Miastenia gravis (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną należącą do grupy chorób nerwowo-mięśniowych. U większości pacjentów z MG (ok. 85%) w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przeciwciała pacjentów kierowane są przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab), a reszta pacjentów określana jest jako seronegatywna. U znacznej części tych pacjentów wykrywa się przeciwciała przeciwko mięśniowo-specyficznej kinazie tyrozynowej (MuSK-Ab, ang. *muscle specific tyrosine kinase*). Czynniki te prowadzą do zaburzenia przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, skutkiem czego jest osłabienie mięśni różnych części ciała, co ma bezpośredni wpływ na motorykę oczu, przetykanie, mowę oraz czynności oddechowe. [Sobieszczuk 2021; Howard 2021; Stelmasiak-Kozłowska 2016]

Znaczna część pacjentów przed 50. rokiem życia ma przetrwałą grasicę, a u niektórych diagnozowany jest grasiczak. Jest to najprawdopodobniej spowodowane produkcją przeciwciał anti-AChR przez limfocyty grasicy i limfocyty obwodowe stymulowane przez komórki grasicy. [Kostera-Pruszczyk 2013; Stelmasiak-Kozłowska 2016]

Jeżeli objawy ograniczają się do oczu, tj. opadających powiek (ptoza), nawracającego lub stałego podwójnego widzenia (diplopia), to mówi się o postaci ocznej miastenii. U większości pacjentów z miastenią pierwotnie ograniczoną do postaci ocznej, w ciągu 2 lat dochodzi do uogólnienia objawów, rozszerzających osłabienie mięśni na mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe. [Kostera-Pruszczyk 2013] Miastenia często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi i częściej dotyka młodych kobiet. Przebiega z okresami zaostrzeń i poprawy objawów. [Stelmasiak-Kozłowska 2016]

2.2 Etiologia i patogeneza

W miastenii dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ok. 75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost., u ok. 10% - grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe [Szczeklik 2022].

Miastenia gravis jest chorobą wieloczynnikową i jej początek najprawdopodobniej związany jest z kombinacją czynników genetycznych i środowiskowych. [Berrih-Aknin 2014] Predyspozycje genetyczne powiązane są z regionem MHC klas I. i II., podjednostką AChR- α , łańcuchem ciężkim i łańcuchem lekkim IgG, Fc γ R2b oraz genami TCR. Mimo postulatów, że infekcje mogą powodować inicjację większości chorób autoimmunologicznych poprzez uszkodzenie tkanek, ekspozycję autoantygenów i aktywację autoreaktywnych limfocytów T, rozpoznających homologiczne sekwencje drobnoustrojów za pomocą mimikry molekularnej,

nie ma jednoznacznych dowodów na to, że infekcje bakteryjne mogą powodować przewlekłą chorobę autoimmunologiczną. Jednak w surowicy pacjentów z miastenią wykryto przeciwciała reagujące krzyżowo z bakteriami i wirusem opryszczki pospolitej. W eksperymentalnej autoimmunologicznej miastenii przeciwciała przeciwko antygenowi wirusa opryszczki pospolitej reagują krzyżowo z AChR i są zdolne do indukowania miastenii. Neurofilament NF-M zawierający epitop podobny do AChR i obecny w miastenii związanej z grasiczakiem, jest rozpoznawany przez przeciwciała pacjentów z miastenią przeciwko podjednostce AChR- α , co sugeruje, że ten neurofilament może odgrywać ważną rolę w etiologii miastenii. U pacjentów z miastenią związaną z grasiczakiem obserwuje się wzrost liczby receptorów NF-M na limfocytach T. [Romi 2005]

2.3 Rozpoznawanie

W celu rozpoznania miastenii wykonuje się dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a także szereg badań elektrofizjologicznych i immunologicznych. Zdiagnozowanie tej choroby jest trudne ze względu na okresowość i nasilenie objawów. Jedną z metod diagnostycznych jest ocena siły mięśni przed i bezpośrednio po wysiłku. Test wykonuje się przy użyciu 10 mg chlorku edrofonium (dożylnie) lub 1 mg neostygminy (podskórnie). Lek podawany jest po wysiłku, np. powtarzaniu prostych ruchów takich jak wstawanie z krzesła czy trzymanie uniesionych rąk. Obserwacji podlega poprawa siły mięśniowej oraz redukcja spadku amplitudy odpowiedzi ruchowej podczas badania elektrofizjologicznego. [Stelmasiak-Kozłowska 2016]

Badania elektrofizjologiczne takie jak elektrostymulacyjna próba nużliwości (RNS, ang. *repetitive nerve stimulation*) czy badanie elektromiograficzne pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) również służą rozpoznaniu miastenii. Badanie RNS polega na stymulacji nerwu bodźcem ponadmaksymalnym o różnej częstotliwości i odbiorze odpowiedzi ruchowej z mięśnia unerwionego przez ten nerw. W trakcie badania oceniana jest amplituda i pole kolejnych odpowiedzi, a miarą zaburzeń transmisji na linii nerw-mięsień jest spadek tych parametrów podczas stymulacji, czyli tzw. dekrement miasteniczny. Z kolei badanie SFEMG diagnozuje zaburzenia nerw-mięsień za pomocą specjalnej elektrody, rejestrującej zewnątrzkomórkowy potencjał pojedynczych włókien mięśniowych. [Stelmasiak-Kozłowska 2016; Emeryk-Szajewska 2008]

2.4 Klasyfikacja

Klasyfikacja kliniczna MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) dzieli miastenię na 5 głównych klas i kilka podklas, przedstawionych w Tab. 1. Podział ten został opracowany w celu zidentyfikowania podgrup pacjentów o odmiennych cechach klinicznych czy nasileniu choroby, które mogą wskazywać na różne rokowania lub odpowiedzi na terapię. [Truth 2012]

Tab. 1. Charakterystyka poszczególnych klas miastenii gravis.

Klasa	Charakterystyka
I	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie mięśni ocznych • możliwe osłabienie zaciskania powiek • siła wszystkich zdrowych mięśni jest prawidłowa
II	<ul style="list-style-type: none"> • niewielkie osłabienie mięśni innych niż oczne

	<ul style="list-style-type: none"> • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
Ila	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu • możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
Ilb	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
III	<ul style="list-style-type: none"> • średniego stopnia osłabienia mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu • możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
IV	<ul style="list-style-type: none"> • znaczne osłabienie mięśni innych niż oczne, • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IVa	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu • możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
IVb	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
V	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność intubacji połączonej z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem planowej intubacji po operacji

Wyróżnia się także klasyfikację miastonii gravis ze względu na podtypy [Truth 2012]:

- 1) MG o wczesnym początku (EOMG, ang. *early-onset MG*) - wiek zachorowania <50 lat, rozrost grasicy, głównie kobiety;
- 2) MG o późnym początku (LOMG, ang. *late-onset MG*) - wiek zachorowania >50 lat, zanik grasicy, głównie mężczyźni;
- 3) MG związana z grasiczakiem (10-15%);
- 4) MG związana z przeciwciałami anty-MuSK;
- 5) MG oczna (oMG, ang. *ocular MG*) - objawy dotyczące tylko mięśni zewnątrzgałkowych;
- 6) MG bez wykrywalnego AChR i przeciwciał przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (MuSK).

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Głównym objawem miastonii gravis jest osłabienie i męczliwość różnych zespołów mięśniowych. Jeżeli pierwsze objawy ograniczają się do oczu, tj. opadających powiek (ptoza), nawracającego lub stałego podwójnego widzenia (diplopia), to mówi się o postaci ocznej miastonii. Jednak u ponad połowy tych pacjentów w ciągu 2 lat dochodzi do uogólnienia objawów, rozszerzających się na mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe. [Kostera-Pruszczyk 2013]

Objawy opuszkowe obejmują zaburzenia mowy, gryzienia i polykania, czemu towarzyszy wysoka męczliwość. Mowa staje się nosowa, a napięcie głosu może zmniejszać się wraz z mówieniem, czyli tzw. zacichanie głosu. Objawy osłabienia ustępują częściowo lub całkowicie po krótkim odpoczynku. Pacjentów z MG dotyka również dysfagia, co objawia się

trudnościami z gryzieniem i przetykaniem jedzenia. W zaawansowanych przypadkach choroby pacjenci mają problemy nie tylko z przyjmowaniem twardych pokarmów, ale nawet z połykaniem śliny. [Kostera-Pruszczyk 2013]

Objawy kończynowe wiążą się z osłabieniem ksobnych grup mięśni kończyn górnych i dolnych, co w najgorszych przypadkach uniemożliwia samodzielne poruszanie się. Z kolei osłabienie mięśni oddechowych powoduje duszność po wysiłku fizycznym, niewielką lub nasiloną, aż do ostrej niewydolności oddechowej (przełom miasteniczny). Objawy te często pociągają za sobą osłabienie mięśni osiowych - głównie karku, z opadaniem głowy. [Kostera-Pruszczyk 2013]

Znaczący jest także związek miastenii z chorobami grasicy, gdyż u około 10-20% osób chorujących na miastenię występują również guzy grasicy, a 60-70% osób cierpi na grasicę przetrwałą. Jest to spowodowane najprawdopodobniej produkcją przeciwciał przeciwko AChR przez limfocyty grasicy i limfocyty obwodowe stymulowane przez komórki grasicy. [Stelmasiak-Kozłowska 2016]

Miastenia jest chorobą zmienną, w której na natężenie objawów wpływa wiele czynników zewnętrznych, takich jak stres, infekcje, niektóre leki czy zaburzenia hormonalne. U części pacjentów dochodzi do samoistnej remisji w ciągu pierwszego roku choroby. Jest ona trwała lub tymczasowa, co uniemożliwia długookresowe planowanie terapii. [Kostera-Pruszczyk 2013]

Szacuje się, że u około 70% pacjentów z miastenią dochodzi do poprawy lub remisji objawów w ciągu pierwszych 2 latach choroby. Nie mniej u części pacjentów (około 20%) objawy nie ustępują a u części (około 4%) może dojść do nasilenia objawów, którym może towarzyszyć wysoka śmiertelność. Poprawa dostępności do skutecznego leczenia w II połowie XX wieku znacznie zredukowała śmiertelność z powodu miastenii i obecnie chorzy na miastenię w większości mogą prowadzić zwykły tryb życia, włączając w to pracę zawodową. [Truth 2012; Stelmasiak-Kozłowska 2016]. Nie mniej w dalszym ciągu śmiertelność pacjentów z miastenią jest wyższa od tej obserwowanej w populacji ogólnej. W ogólnokrajowym badaniu pacjentów z AChR-Ab+ gMG w Danii ogólna śmiertelność u pacjentów z gMG w latach 1985-2005 była istotnie wyższa niż w populacji ogólnej (współczynnik śmiertelności [MRR]: 1,4 [95% CI: 1,2, 1,6]), szczególnie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania (MRR: 1,7 [95% CI 1,4; 2,0]. [Hansen 2016] Dodatkowo należy podkreślić, że część pacjentów, która słabo odpowiada na standardowe leczenie (patrz rozdział 2.8), często wymaga stosowania wysokich dawek leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów co może prowadzić do potencjalnych groźnych powikłań zdrowotnych, w tym takich, które mogą wpływać na zwiększone ryzyko zgonu.

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o publikację: *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. [Sobieszczyk 2021] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na miastenię wyniosła 2,36/100 000 (95% CI: 2,2-2,51), przy czym dla kobiet wynosiła ona 2,54/100 000 (95% CI: 2,32-2,76), a dla mężczyzn 2,16/100 000 (95% CI: 1,95-2,37). Ponadto średni wiek zapadalności jest dla kobiet niższy niż dla mężczyzn

(59,17 lat vs. 64,12 lata). [Sobieszczyk 2021] Miastenia, zgodnie z definicją przyjętą w UE (częstość występowania niższa niż 1/2000) należy do chorób rzadkich.

Rozpowszechnienie miastonii gravis wynosiło 22,65/100 000 (95% CI: 22,18-23,13) - 27,30/100 000 dla kobiet (95% CI: 26,56-28,03) oraz 17,69/100 000 dla mężczyzn (95% CI: 17,09-18,30). Podobnie jak w przypadku zapadalności, średni wiek pacjentów z miastenią był niższy dla kobiet niż dla mężczyzn (58,54 lat vs. 65,13 lata). [Sobieszczyk 2021]

Tab. 2. Miastenia gravis - zapadalność i chorobowość w roku 2018 w Polsce [Sobieszczyk 2021]

	Kobiety			Mężczyźni			Suma
	Populacja	Przypadki	Zakres (95% CI)	Populacja	Przypadki	Zakres (95% CI)	Zakres (95% CI)
Epidemiologia							
zapadalność	19 825 216	504	2,54 (2,32-2,76)	18 580 830	401	2,16 (1,95-2,37)	2,36 (2,2-2,51)
chorobowość	19 825 216	5 414	27,30 (26,56-28,03)	18 580 830	3 288	17,69 (17,09-18,30)	22,65 (22,18-23,13)

CI - przedział ufności (ang. *Confidence interval*)

2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne

Pomimo obecnego leczenia, wielu pacjentów z gMG cierpi z powodu znacznego obciążenia chorobą, w tym objawów fizycznych i psychicznych, które negatywnie wpływają na ich codzienne funkcjonowanie i HRQoL. [Cutter 2019, Twork 2010] Osłabienie mięśni, którego doświadczają pacjenci z gMG, poważnie wpływa na ich codzienne funkcjonowanie, co może prowadzić do trudności w potykaniu, widzeniu, mowie, oddychaniu i poruszaniu się, a także skrajnego zmęczenia.[Grob 2008] Do 20% pacjentów z gMG doświadcza przelotnego miastenicznego, który wpływa na mięśnie kontrolujące oddychanie i skutkuje zagrażającymi życiu zaburzeniami oddychania.[Grob 2008] gMG ma głęboko negatywny wpływ na HRQoL pacjentów z powodu wyniszczających upośledzeń fizycznych spowodowanych osłabieniem mięśni, złe samopoczucie psychiczne, w tym znaczna depresja i stany lękowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne oraz skutki uboczne leczenia, głównie z powodu długotrwałego stosowania terapii immunosupresyjnych.[Twork 2010, Boldingh 2015]

Mimo że nie gMG jest chorobą nieuleczalną to pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną (tj. doświadczają minimalnych objawów) mają HRQoL porównywalną do zdrowych osób.[Boldingh 2015] Niemniej obecne opcje leczenia nie są w pełni zadowolające dla wielu pacjentów, są często stosowane poza wskazaniami i niosą ze sobą ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych.[Lehnerer 2021] W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród niemieckich pacjentów z MG tylko 8% pacjentów było w remisji klinicznej, a 25% w remisji farmakologicznej, ponad 20% w ogóle nie odniosło korzyści z leczenia, a 48% doświadczyło działań niepożądanych związanych z leczeniem, w wyniku czego 37% przerwało terapię.[Lehnerer 2021]

Mimo leczenia część pacjentów nadal doświadcza wyniszczających objawów, które w sposób istotny wpływają na ich codzienne funkcjonowanie.[Twork 2010, Cutter 2019] Początkowe leczenie gMG obejmujące monoterapię AChEi u wielu pacjentów nie powoduje wystarczającej odpowiedzi na leczenie stąd większość pacjentów wymaga terapii

glikokortykosteroidami i NSIST.[Sanders 2016, Mehndiratta 2014] Immunosupresja z kolei często prowadzi do zdarzeń niepożądanych i niewystarczającego złagodzenia objawów. Długotrwałe stosowanie immunosupresji naraża pacjentów na poważne zdarzenia niepożądane, które mogą obejmować toksyczność dla wątroby i szpiku kostnego, nowotwory złośliwe i zwiększone ryzyko zakażenia.[Sanders 2016, MGFA 2021]

Tym samym istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba bardziej skutecznych, dobrze tolerowanych metod leczenia gMG, kontrolujących objawy przy niewielkiej ilości działań niepożądanych co pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów.

W szczególności pacjenci, którzy reagują nieodpowiednio na obecne leczenie, potrzebują opcji terapeutycznych, które:

- mają udowodnioną skuteczność popartą dobrze zaprojektowanymi, randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami;
- zapewniają lepszą kontrolę objawów i lepszą tolerancję niż kortykosteroidy i NSIST;
- koncentrują się na patofizjologii choroby podstawowej, zamiast ogólnie tłumić układ odpornościowy;
- mogą być stosowane w szerszej populacji pacjentów z gMG, w tym u osób nieopornych na leczenie, ale niewystarczająco kontrolowanych obecnie dostępnymi opcjami leczenia.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

2.8.1 Leczenie objawowe

Terapię celowaną w miastenie zazwyczaj rozpoczyna się od leczenia objawowego, preparatami będącymi inhibitorami acetylocholinoesterazy. W Polsce dostępne są dwa takie preparaty: Mestinon® (bromek pirydostygminy) oraz Metylase® (ambenonium) w postaci tabletek działających po około 30 minutach od przyjęcia. W przypadku braku zadowalających efektów leczenia maksymalną dawką lub gdy objawy cholinergiczne nie pozwalają na kontynuację leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, zaleca się podjęcie leczenia immunosupresyjnego. [Kostera-Pruszczyk 2013]

2.8.2 Leczenie immunosupresyjne

Terapia immunosupresyjna w przypadku leczenia miastenii trwa przez co najmniej 6 miesięcy do zazwyczaj 1-2 lat. Jednak przy ciężkim przebiegu choroby może trwać ona całe życie pacjenta. Najczęściej stosowanymi immunosupresantami są:

- glikokortykosteroidy - leki pierwszego wyboru w leczeniu immunosupresyjnym, gdy leczenie objawowe okazało się nieskuteczne lub u pacjentów z nasilającymi się objawami opuszkowymi bądź kończynowymi; także u pacjentów przygotowujących się do tymektomii lub u pacjentów po tymektomii która nie przyniosła poprawy; najczęściej stosowany jest prednizon;
- azatiopryna - zalecana pacjentom nie mogącym stosować glikokortykosteroidów z różnych powodów zdrowotnych, ale też podawana jest łącznie z nimi, kiedy nie

udaje się uzyskać wystarczającej kontroli objawów poprzez monoterapię glikokortykosteroidami, lub aby zredukować wysokie ich dawki;

- cyklofosfamid - stosowany u pacjentów z miastenią o ciężkim przebiegu;
- metotreksat i mykofenolan mofetilu - rzadko stosowane leki. [Kostera-Pruszczyk 2013]

2.8.2.1 Steroidooporność w miastenii

Istnieje grupa pacjentów z miastenią, którzy mają słabą odpowiedź kliniczną. Dwa duże badania przekrojowe wykazały, że istniała grupa pacjentów, którzy nie osiągnęli minimalnego statusu manifestacji objawów choroby (MMS, ang. *Minimal manifestation state*), pomimo wysokich dawek prednizonu [Kaminski 2022]. Jak dotąd nie poznano cech predykcyjnych steroidooporności u pacjentów [Imai 2015].

Oporność na leczenie może wynikać z trzech szerokich i potencjalnie nakładających się powodów:

- brak wpływu glikokortykosteroidów na podstawowe mechanizmy choroby,
- nadmierna podatność na działania niepożądane kortykosteroidów, które upośledzają zdolność do osiągnięcia dawek terapeutycznych,
- zmienność fenotypowa wśród pacjentów, która ogranicza odpowiedź biologiczną na kortykosteroidy.

Grupę pacjentów ze steroidoopornością stanowi 20-30% pacjentów z miastenią [Kaminski 2022].

2.8.2.2 Powikłania steroidoterapii przewlekłej

Miastenia jest zwykle chorobą przewlekłą przez co skutki uboczne ekspozycji na długotrwałe stosowanie steroidów lub innych leków immunosupresyjnych mogą dramatycznie wpłynąć na długość lub jakość życia. [Alhaidar 2022]

Stosowanie przewlekłej kortykosteroidoterapii charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, w tym przede wszystkim metabolicznych działań ubocznych. Powikłania przewlekłego stosowania steroidów zależą od dawki oraz czasu leczenia, co w przypadku miastenii stanowi poważny problem terapeutyczny. Z powodu niekorzystnego profilu działań niepożądanych steroidoterapię często stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym umożliwiającym redukcję dawek steroidów. [Baranowski 2019]

Według publikacji dotyczącej powikłań przewlekłej kortykosteroidoterapii wymienionych jest szereg skutków ubocznych tej terapii (powikłań). Nadmiar steroidów wywołuje hiperkortyzolemię i zespół Cushinga. Glikokortykosteroidy (GKS) zmniejszają zużycie glukozy w tkankach, nasilają glukoneogenezę, co prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi, tj. hiperglikemii. Wstrzymują syntezę białek w organizmie, a nasilają ich rozkład. Pod wpływem glikokortykosteroidów rozbiciu ulegają białkowe kompleksy immunologiczne, co jest przyczyną ich działania immunosupresyjnego. GKS zmniejszają wchłanianie wapnia z jelit, a nasilają jego wydalanie z moczem, co może powodować zaburzenia w układzie kostnym takie jak osteoporoza czy złamania patologiczne. Przebudowują również tkankę tłuszczową, powodując charakterystyczne przemieszczenie się jej depozytów, co może

skutkować m. in. występowaniem bawolego karku, otyłości brzusznej, chudych kończyn, nazywanych też otyłością typu Cushinga. W większych stężeniach GKS wywołują zaburzenia elektrolitowe – zatrzymanie w organizmie wody i jonów sodu prowadzące do obrzęków i wzrostu ciśnienia tętniczego. Długotrwałe podawanie może doprowadzić do zaniku tkanki limfatycznej, osłabiania działania węzłów chłonnych i zmniejszenia liczby limfocytów, a w rezultacie do wyraźnego spadku odporności organizmu. Długotrwała terapia kortykosteroidami może doprowadzić do zaniku nadnerczy, który może utrzymywać się przez lata po wstrzymaniu podawania leku. Nagłe odstawienie kortykosteroidów może doprowadzić do ostrej niewydolności nadnerczy, spadku ciśnienia, czy nawet śmierci. Poprzez silne działanie immunosupresyjne osłabiona zostaje naturalna odporność organizmu co sprawia, że pacjent jest bardziej podatny na wszelkiego typu infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. W okresie stosowania GKS zdarzają się zaburzenia funkcji powiązanych z hormonami płciowymi oraz zaburzenia miesiączkowania. Często są również zmiany neurologiczno-psychiatryczne, tj. euforia, drażliwość, bezsenność, koszmary, napady szału, depresja, myśli samobójcze, skłonność do poirytowania i agresji oraz reakcje psychotyczne. Pod wpływem stosowanych kortykosteroidów mogą pojawić się także bóle mięśniowe, zaburzenia lipidowe prowadzące do otyłości, a także jaskra. [Skrobich 2017, Janiec 2006]

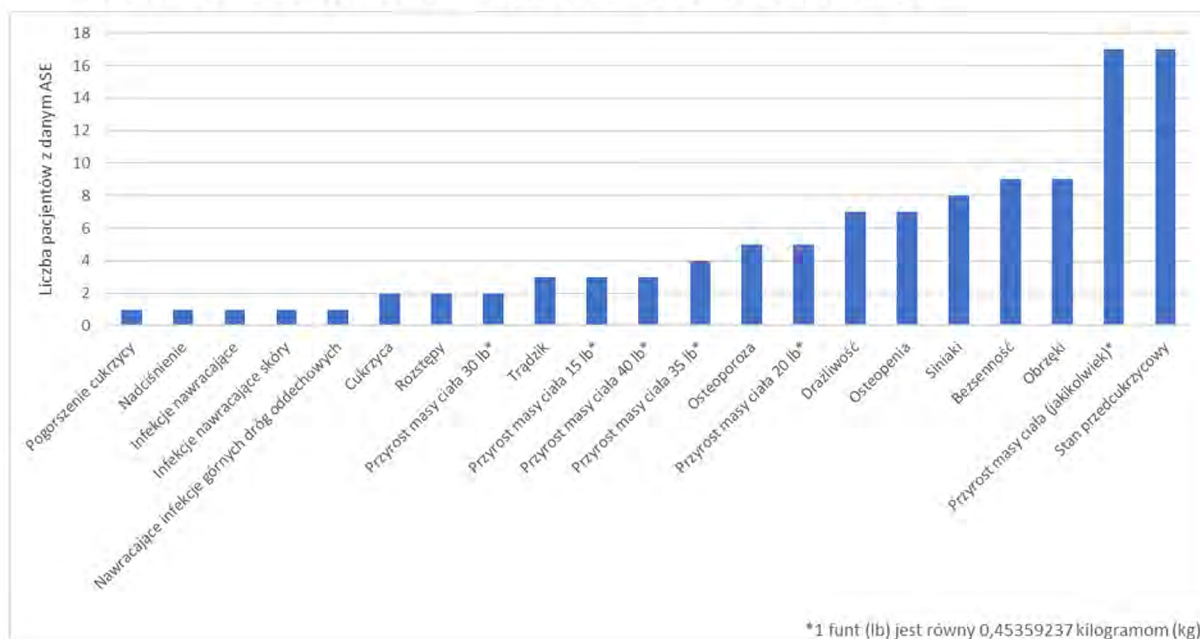
Z powikłań stosowania przewlekłej steroidoterapii u pacjentów z miastenią szczególnie niepożądana jest miopatia posterydowa (katabolizm mięśni skutkujących nasileniem już obecnych niedowładów). [Baranowski 2019]

Jako najczęściej występujące działania niepożądane leczenia kortykosteroidami wymieniane w publikacji dotyczącej leczenia miastonii są: zwiększenie masy ciała, zaburzenia miesiączkowania (występujące u 25% pacjentów); osteoporoza (występująca u 20% pacjentów); zespół Cushinga (występujący u 15% pacjentów) oraz infekcje, półpasiec, nadciśnienie tętnicze (występujące u 10% pacjentów). Rzadziej występującymi działaniami niepożądanymi są złamania kości, owrzodzenie żołądka, zaburzenia psychiczne (dotyczące 3% pacjentów) i zaćma (dotyczące 1% pacjentów). [Strugalska-Cynowska 2006]

Według danych retrospektywnego badania dotyczącego niepożądanych skutków ubocznych (ASE, ang. *Adverse side effects*) zgłaszanych jako związane z leczeniem kortykosteroidami u 39 pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy byli leczeni doustnymi kortykosteroidami przez ponad 1 rok, mediana liczby ASE wyniosła 2 na pacjenta. Najczęściej występującymi ASE były stan przedcukrzycowy oraz przyrost masy ciała (występujące u 43,6% pacjentów). Do innych często występującymi ASE zaliczały się: obrzęki, bezsenność, siniaki, osteopenia, drażliwość oraz osteoporoza. [Johnson 2021] Wyniki badania retrospektywnego pokrywają się w dużym stopniu z wyżej przytoczonymi danymi literaturowymi.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych ASE przedstawiono na poniższym wykresie (patrz Rys. 1)

Rys. 1. Liczba pacjentów z danymi ASE z badania Johnson 2021.



2.8.3 Leczenie immunomodulujące

U chorych na miastenię stosuje się także leczenie immunomodulujące, w którym wyróżnia się plazmaferezę oraz podawane dożylnie preparaty immunoglobuliny ludzkiej (IVIG). Wskazaniem do rozpoczęcia tego typu leczenia jest: przełom miasteniczny, przygotowanie do tymektomii pacjentów ze znacznym nasileniem objawów opuszkowych bądź terapia pomostowa poprzedzająca stosowanie immunosupresantów. [Kostera-Pruszczyk 2013]

2.8.4 Zabiegi chirurgiczne

Do zabiegów chirurgicznych wyróżnianych w leczeniu miastenii zalicza się tymomektomię (usunięcie grasiczaka) oraz tymektomię (usunięcie grasicy). Tymektomia zalecana jest u pacjentów z uogólnioną miastenią o wczesnym początku. [Kostera-Pruszczyk 2013]

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.11.2022r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- The Association of British Neurologists (TABN),
- The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA),
- German Neurological Society (GNS),

W Tab. 3 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>TABN 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie uogólnionej miastonii gravis*:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie pirydostygminą. 2. Obecność AchR-Ab i wiek <45 lat: rozważyć tymektomię**. 3. Jeśli objawy występują pomimo przyjmowania pirydostygminy, rozpocząć przyjmowanie prednizolonu (zwykle podaje się co drugi dzień)***. 4. Jeśli po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5-10 mg/dobę (lub 15-20 mg co drugi dzień) lub większej wystąpi nawrót choroby, należy wprowadzić immunosupresję****. <p>Immunosupresja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dawka podtrzymująca kortykosteroidu powyżej 15-20 mg co drugi dzień jest prawdopodobnie wskazaniem do wprowadzenia alternatywnej immunosupresji za pomocą azatiopryny. 2. Działania niepożądane kortykosteroidów są wskazaniem do wprowadzenia immunosupresji w celu zmniejszenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów. <p>* Niewiele jest dowodów na zalecane tutaj schematy dawkowania pirydostygminy i prednizolonu i nie przeprowadzono badań porównujących schematy leczenia. Niniejsze wytyczne oparte są na praktyce ekspertów w tej dziedzinie. Nacisk kładziony jest na określenie optymalnej dawki dla każdego pacjenta. Niedostateczne leczenie, szczególnie kortykosteroidami, jest najczęstszą przyczyną utrzymujących się objawów.</p> <p>** Wielu ekspertów uważa tymektomię, a zwłaszcza tymektomię torakoskopową ze wspomaganie wideo za mniej traumatyczną i minimalizującą blizny u młodej osoby z seropozytywną uogólnioną miastonią. Tymektomia wydaje się najskuteczniejsza, jeśli zostanie przeprowadzona wcześniej, tj. 2 lata po wystąpieniu objawów.</p> <p>*** Uważa się, że przyjmowanie leków co drugi dzień zmniejsza skutki uboczne. U niektórych pacjentów, na przykład z cukrzycą, konieczne może być codzienne przyjmowanie kortykosteroidów.</p> <p>**** Zasadniczo, poza wyjątkowymi okolicznościami, immunosupresji nie rozpoczyna się inaczej niż po nawrocie wywołanym odstawieniem kortykosteroidów. U niektórych pacjentów ze złożonymi problemami zdrowotnymi wyższe dawki kortykosteroidów mogą być preferowane zamiast immunosupresji lub odwrotnie. Wyjątkowe przypadki należy omówić z ekspertem od miastonii.</p>
<p>MGFA 2021 (USA)</p>	<p>Tymektomia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów uogólnioną postacią miastonii z AchR-Ab, w wieku 18-50 lat, należy rozważyć tymektomię na wczesnym etapie choroby w celu poprawy wyników klinicznych i zminimalizowania wymagań dotyczących immunoterapii i konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (mediana 9, zakres 2-9). Należy zdecydowanie rozważyć tymektomię u pacjentów z MG uogólnioną AchR-Ab+, jeśli nie odpowiadają oni na wstępną odpowiednią próbę immunoterapii lub nie tolerują działań niepożądanych tej terapii (mediana 9, zakres 5-9). 2. Tymektomia w MG jest zabiegiem planowym i powinna być wykonywana, gdy stan pacjenta jest stabilny i uznany za bezpieczny do zabiegu, w którym ból pooperacyjny i czynniki mechaniczne mogą ograniczać czynność oddechową (mediana 9, zakres 8-9). <p>Rituksimab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rituksimab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z MuSK-Ab+, u których odpowiedź na początkową immunoterapię jest niezadowolająca (mediana 9, zakres 4-9).

	<p>2. Skuteczność rituksimabu w odpornej miastonii AchR-Ab+ nie jest potwierdzona. Leczenie jest wdrażane, jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie lub nie tolerują innych leków immunosupresyjnych (mediana 8, zakres 4-9).</p> <p>Metotreksat</p> <p>1. Choć brakuje dowodów z RCT, doustną terapię metotreksatem można rozważyć jako ograniczenie przyjmowania steroidów u pacjentów z uogólnioną MG, którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na leczenie steroidami, co jest już lepiej poparte danymi z RCT (mediana 9, zakres 5-9).</p> <p>Ekulizumab</p> <p>1. Ekulizumab należy rozważyć w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie, uogólnionej MG AchR-Ab+ (mediana 9, zakres 2-9).</p> <p>2. Rola ekulizumabu w leczeniu MG prawdopodobnie będzie ewoluować w czasie. Dopóki nie będą dostępne dalsze dane umożliwiające porównanie kosztów i skuteczności z innymi metodami leczenia, ekulizumab należy rozważyć po niepowodzeniu prób innych immunoterapii w osiągnięciu celów leczenia (mediana 9, zakres 5-9).</p> <p>3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przestrzegać zaleceń Komitetu Doradczego itp. Praktyk Szczepień lub innych lokalnych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (mediana 9, zakres 8-9).</p> <p>4. Przyszłe badania powinny obejmować ocenę czasu trwania leczenia ekulizumabem niezbędnego do osiągnięcia i utrzymania celów leczenia, jego skuteczności w innych populacjach MG (MG z grasiczakiem i seronegatywną MG) oraz w innych stadiach choroby (przełom miasteniczny, zaostrzenia i wczesne terapia w nieopornej miastonii AchR-Ab+) (mediana 8, zakres 4-9).</p> <p>Ocena zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 nieodpowiednie, • 4-6 niepewne, • 7-9 właściwe.
<p>GNS 2016 (Niemcy)</p>	<p>1. Leczenie objawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromek pirydostygminy, • Chlorek ambenonium; <p>2. Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowa immunoterapia, • Glikokortykosteroidy, • Azatiopryna, • Cyklosporyna A, • Metotreksat, • Mykofenolatmofetyl, • Takrolimus, • Rituksimab i inne przeciwciała monoklonalne, • Cyklofosfamid; <p>3. Terapia interwencyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dożylne podanie immunoglobulin (IVIg), • Plazmafereza i immunoadsorpcja; <p>4. Tymektomia.</p>

Podsumowując, odnaleziono 3 wytyczne dotyczące postępowania w leczenie uogólnionej miastonii, opublikowane przez organizacje z Wielkiej Brytanii, USA oraz Niemiec. Dwie z nich zwracają uwagę na leczenie objawowe, stosowane jako I linia leczenia. Do leczenia objawowego zaliczane jest stosowanie bromku pirydostygminy oraz chlorku ambenonium. W dalszej kolejności, w razie niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych, zalecane jest podjęcie terapii immunosupresyjnej, wśród której najpopularniejszym środkiem są glikokortykosteroidy oraz azatiopryna.

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych jako leczenie w miastonii zalecane jest przez organizację z USA [MGFA 2021] oraz Niemiec [GNS 2016]. Wymieniane są tu takie leki jak rituksimab czy ekulizumab. Inne rekomendowane metody immunoterapii to itp. dożylnie podanie immunoglobulin (IVIg), a także plazmafereza czy podawanie ICI.

W zaleceniach wszystkich organizacji pojawia się również zabieg tymektomii, czyli usunięcia grasicy. Szczególnie zalecany jest on u pacjentów poniżej 50 r.ż., u których nie doszło jeszcze do zaawansowanego rozwoju choroby,

2.10 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego (patrz Aneks 1) populację docelową stanowią pacjenci:

1. z potwierdzoną diagnozą uogólnionej postaci miastonii;
2. w wieku ≥ 18 lat;
3. ze stwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR);
4. z MGFA klasy II-IV;
5. z nasileniem objawów choroby ocenianym w skali MG-ADL na 5 i więcej punktów;
6. objawowi pomimo leczenia immunosupresyjnego kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 10 mg prednizonu i lekami z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych przez co najmniej 12 miesięcy.

Wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.

Tak zdefiniowana populacja docelowa jest węższa niż populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, podanym w ChPL, która obejmuje leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu efgartigimodu alfa w leczeniu miastenii do obrotu została wydana 10.08.2022 r.

Vyvgart w leczeniu miastenii został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 17.12.2021 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące efgartigimodu alfa. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 4 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Vyvgart].

Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	L04AA58
Substancja czynna	Efgartigimod alfa
Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).
Dawkowanie	10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną.
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholin (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Źródło: ChPL Vyvgart

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5. Przeważono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10 sierpnia 2022 r. European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
Status leku sierocego	W dniu 21 marca 2018 r. Komisja Europejska przyznała Argenx BVBA (Belgia) status leku sierocego (EU/3/18/1992) dla efgartygimodu alfa (znanego również jako ARGX-113) w leczeniu miastenii.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w itp. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinne go wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną.

Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie.

U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew.

Pominięta dawka

Jeśli zaplanowany wlew nie jest możliwy, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia.

Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone, a w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dane te nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny.

Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. W razie wystąpienia reakcji na infuzję, można ją czasowo przerwać albo spowolnić

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, **kod ATC:** L04AA58

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przekąźnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa.

W razie przedawkowania nie oczekuje się, że działania niepożądane będą różnić się od tych obserwowanych przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (odpowiednio: 10,7% i 9,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyvgart oceniono u 167 pacjentów z gMG w badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych
	Infekcje dróg moczowych
	Zapalenie oskrzeli
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe
Urazy, zatrucia i powiktania po zabiegach	Ból związany z zabiegiem

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

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

Ból głowy związany z zabiegiem

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

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

3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Efgartigimod alfa musi być podawany przez pracownika służby zdrowia i pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022r., aktualnie w Polsce efgartigimod alfa nie jest wymieniony w wykazie leków refundowanych.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla efgartigimodu alfa

Wnioskowana jest refundacja w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie 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. Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia zawiera program lekowy - patrz aneks 1.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Vyvgart kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

W związku z tym, że zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, wysokość urzędowej cena nie podlega zapisom art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Vyvgart, Ustawa refundacyjna 2011].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 7. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 7. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

[REDACTED]	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla efgartigimodu alfa

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Vyvgart ze środków publicznych w leczeniu miastenii w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do leku Vyvgart - brak spełnienia kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do leku Vyvgart, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Vyvgart jest lekiem, co oznacza, że itp. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Vyvgart] wykazano, że stosowanie efgartigimodu alfa daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego standardowego postępowania leczniczego - spełnienie kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 ustawy i zapisów itp. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w itp. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania efgartigimodu alfa w leczeniu miastenii uogólnionej, co jest spodziewane w świetle niedawnej rejestracji produktu. Z tego względu w niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić dane dotyczące wszystkich innych terapii miastenii uogólnionej ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 8. Wcześniejsze oceny AOTMiT dotyczące jakiegokolwiek terapii miastenii uogólnionej.

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
80/2021	Mestinon Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg; Mestinon, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml	Inhibitory acetylocholi noesterazy	Miastenia	SRP 78/2021 Pozytywne Uzasadnienie: Zasadność kontynuowania finansowania - nie pojawiły się nowe dane wskazujące na brak zasadności finansowania pirydostrygminy we wnioskowanym wskazaniu.	Rekomendacja 78/2021 Pozytywna
129/2019 (RDTL)	Intratect, immunoglobulinum humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 5 g/100 ml	Immunoglobuliny	Miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0)	ORP 210/2019	Opinia 54/2019 Pozytywna

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
				Pozytywna pod warunkiem krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz istnienia przeciwwskazań do włączenia do programu leczenia immunoglobulinami (B.67).	
27/2019	Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg; Calcort, deflazacort, tabletki 30 mg	Steroidy	Miastenia (wymieniona wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	SRP 99/2019 Negatywne Uzasadnienie: Nie odnaleziono żadnej publikacji porównującej skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastenii.	Rekomendacja 97/2019 Negatywna
15/2018	Mestinon Retard, 28yridostigmine bromidum, tabletki 180 mg; Mestinon, 28yridostigmine bromidum, syrop 60 mg/5 ml	Inhibitory acetylocholi noesterazy	Miastenia (myasthenia gravis)	SRP 30/2018 Pozytywne Uzasadnienie: Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastenii (według skali BMGS). Wykazano również poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą narzędzia EuroQoL oraz narzędzia VAS).	REK 29/2018 Pozytywna
229/2014	IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 50 ml, EAN 5909990049851; IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 100 ml, EAN 5909990049875; IgVena, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 200 ml, EAN 5909990049882	Immunoglobuliny	G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe (wymienione wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	SRP 324/2014; SRP 325/2014; SRP 326/2014 Pozytywne Uzasadnienie: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego - jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia.	REK 242/2014 Pozytywna

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
227/2014	<p>Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but. 50 ml, EAN 5909990762514;</p> <p>Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but. 100 ml, EAN 5909990762613;</p> <p>Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but. 200 ml, EAN 5909990762712;</p> <p>Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. 20 ml, EAN 5909990763863;</p> <p>Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. 50 ml, EAN 5909990763870;</p> <p>Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml, EAN 5909990763887;</p> <p>Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. 200 ml, EAN 5909990763894</p>	Immunoglobuliny	G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe (wymienione wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	<p>SRP 327/2014; SRP 328/2014; SRP 329/2014; SRP 330/2014; SRP 331/2014; SRP 332/2014; SRP 333/2014</p> <p>Pozytywne</p> <p>Uzasadnienie: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego - jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzona opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia.</p>	REK 241/2014 Pozytywna

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
200/2014	Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 1g/10 ml, EAN 5909990425143; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 2,5g/25 ml, EAN 5909990425150; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 5g/50 ml, EAN 5909990425167; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 10g/100 ml, EAN 5909990425174; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 20g/200 ml, EAN 5909990425181; Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiolka 30g/300 ml, EAN 5909990782208; Gammagard S/D, immunoglobulinom humanum normale, proszek I rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 g, 1 zestaw: 1 fiol. 5 g s. subst. 100 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990756216	Immunoglobuliny	G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe (wymienione wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	SRP 378/2014; SRP 379/2014; SRP 380/2014; SRP 381/2014; SRP 382/2014; SRP 383/2014; SRP 384/2014 Pozytywne Uzasadnienie: we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinom humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, itp. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”. Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8.	REK 222/2014 Pozytywna
196/2014	Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, EAN 5909990725823; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml, EAN 5909990725786; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, EAN 5909990725793; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml, EAN 5909990725809; Privigen, Immunoglobulinum humanum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 400 ml, EAN 5909991078676	Immunoglobuliny	G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe (wymienione wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	SRP 385/2014; SRP 386/2014; SRP 387/2014; SRP 388/2014; SRP 389/2014 Pozytywne Uzasadnienie: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.	REK 223/2014 Pozytywna

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
				<p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań.</p> <p>Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, itp. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8.</p>	
194/2014	Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. 6 g, EAN 5909990354412	Immunoglobuliny	G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe (wymienione wśród innych chorób - zlecenie dotyczy wielu wskazań)	<p>SRP 290/2014 Pozytywne Uzasadnienie: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań.</p> <p>Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, itp. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8.</p>	REK 224/2014 Pozytywna

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla efgartigimodu alfa stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciałem przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+).

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 17.11.2022 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje, że rekomendacje refundacyjne 5 organizacji: NICE, Scottishmedicines, AWMSG, G-BA oraz IQWIGO są w fazie przygotowań, a szacowany czas wydania rekomendacji nie został podany w większości wypadków (rekomendacja instytucji G-BA oczekiwana jest 01.12.2022).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9 Rekomendacje refundacyjne dla efgartigimodu alfa w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Opinia	Komentarz
NICE, 2022	-	Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: nie jest podana.
Scottishmedicines 2022	-	Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: nie jest podana.
AWMSG 2022	-	Analiza wstrzymana z powodu oceny NICE.
G-BA, 2022	-	Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: 01.12.2022.
IQWIG, 2022	-	Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: nie jest podana.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

W chwili obecnej w Polsce pacjenci, u których leczenie podwójną immunosupresją w tym wysokimi dawkami glikokortykosteroidów nie jest skutecznie mają dostęp do terapii plazmaferezą lub immunoglobulinami.

Plazmafereza

Plazmafereza jest świadczeniem wykonywanym w Polsce rzadko. Zgodnie ze statystykami świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, [Statystyki NFZ] w 2020 roku plazmafereza lecznicza (5.53.01.0000938) została przeprowadzona u 753 pacjentów, przy czym należy mieć na uwadze, iż jest to zabieg stosowany w przypadku terapii wielu różnych jednostek chorobowych - dokładna liczba plazmaferez przeprowadzonych z powodu miastenii nie może być określona (NFZ odmówił dostarczenia danych), ale można wnioskować, że dotyczy ona raczej kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów. Należy jednocześnie podkreślić, że efekty terapeutyczne plazmaferezy są przemijające, z tego też względu nie jest ona zalecana jako alternatywa dla farmakoterapii, a jedynie jako terapia uzupełniająca leczenie immunosupresantami. [Kuks 1998] Zabieg plazmaferezy jest najczęściej wykonywany w stanach zagrożenia życia, przed i po tymektomii oraz w przelomach miastenicznych. Oznacza to zastosowanie w przypadku zaostrzeń choroby, najczęściej po hospitalizacji. Takie wskazania do zabiegu wynikają także z zapisów wytycznych klinicznych, w tym międzynarodowych *International consensus guidance for management of myasthenia gravis*, [Sanders 2016] zgodnie z którymi zastosowanie plazmaferezy jest zalecane:

- jako krótkotrwałe leczenie u pacjentów z miastenią z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak niewydolność oddechowa lub dysfagia;
- w przygotowaniu do operacji u pacjentów ze znaczną dysfunkcją opuszkową, gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie;
- gdy inne terapie są niewystarczająco skuteczne;

- przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów, jeśli uzna się to za konieczne, aby zapobiec lub zminimalizować zaostrzenia.

Fakt, iż nie jest to często wykonywany zabieg, w połączeniu z danymi literaturowymi wskazującymi na zastosowanie plazmaferezy w stanach nagłych, podczas zaostrzeń choroby niejednokrotnie wiążących się z zagrożeniem życia powoduje, iż nie jest to technologia opcjonalna w stosunku do efgartigimodu alfa, wskazanego do stosowania w stabilnej chorobie, a więc w zupełnie innej sytuacji klinicznej niż wskazania dla plazmaferezy.

Immunoglobuliny

Leczenie immunoglobulinami w Polsce jest realizowane w ramach programu lekowego B.67: leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2). W ramach programu leczenie pacjentów z uogólnioną miastenią jest możliwe przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:

- pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;
- retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
- spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;
- narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;
- terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- nasilenie objawów miastenii w okresie ciąży.

Zgodnie z wytycznymi *International consensus guidance for management of myasthenia gravis*, [Sanders 2016] stosowanie immunoglobulin jest zalecane:

- jako krótkotrwałe leczenie u pacjentów z miastenią z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak niewydolność oddechowa lub dysfagia;
- w przygotowaniu do operacji u pacjentów ze znaczną dysfunkcją opuszkową, gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie;
- gdy inne terapie są niewystarczająco skuteczne;
- przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów, jeśli uzna się to za konieczne, aby zapobiec lub zminimalizować zaostrzenia.

Zgodnie z tymi wytycznymi, zastosowanie immunoglobulin jako terapii podtrzymującej można rozważyć u pacjentów z miastenią oporną na leczenie lub u tych, u których leki immunosupresyjne są względnie przeciwwskazane. W praktyce, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, w Polsce nie stosuje się przewlekłej terapii immunoglobulinami, stąd nie stanowią one technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku.

Standardowa terapia

Efgartigimod alfa jest zarejestrowany jako terapia adjuwantowa (ang. *Add-on*) do standardowej terapii, tj.:

- inhibitorów acetylocholinoesterazy, takich jak bromek pirydostygminy (Mestinon®) i ambenoniun (Metylase®);
- immunosupresantów, takich jak glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid i inne.

W praktyce to właśnie standardowa terapia będzie stanowiła komparator dla efgartigimodu alfa, ponieważ w chwili obecnej, pod nieobecność refundowanego leczenia takimi lekami jak rituksymab i ekulizumab jest to w chwili obecnej jedyne dostępne leczenie przewlekłe miastonii.

Rytuksymab

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego, [ChPL MabThera] rytuksymab nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu miastonii. Wszelkie zastosowania rytuksymabu w leczeniu tej jednostki chorobowej mają charakter pozarejestacyjny (ang. *off-label*), a dowody na poparcie zasadności zastosowania rytuksymabu w leczeniu miastonii są niskiej jakości - pochodzą z obserwacyjnych, jednoramiennych badań przeprowadzonych w populacjach o niskiej liczebności próby. [CADTH 2021] Badania RCT nie są aktualnie dostępne, więc potwierdzenie realnych korzyści klinicznych z zastosowania rytuksymabu w populacji wnioskowanej jest na chwilę obecną niemożliwe i obciążone dużym ryzykiem błędu. Nie mniej rytuksymab znajduje się jako opcja terapeutyczna w wytycznych klinicznych, stąd o nieuwzględnieniu tego leku jako komparatora decyduje głównie brak refundacji i znikoma częstość stosowania tego leku w Polsce (pojedyncze przypadki).

Ekulizumab

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego, [ChPL Soliris] ekulizumab jest zarejestrowany w terapii pacjentów z oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. *Generalized myasthenia gravis*), w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. *Acetylcholine receptor*).

Badanie rejestracyjne ekulizumabu w przedmiotowym wskazaniu, REGAIN, [Howard 2017; Siddiqi 2021] zostało przeprowadzone wśród pacjentów, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszych terapii i u których w dalszym ciągu obserwowano objawy. Oporność na leczenie zdefiniowano jako wcześniejsze leczenie dwoma lub więcej terapiami immunosupresyjnymi lub przynajmniej jedną terapią immunosupresyjną w skojarzeniu z dożylną immunoglobuliną lub wymianą osocza podawaną co najmniej cztery razy w roku przez 12 miesięcy, nieskutkujące kontrolą objawów. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wskazują, że ekulizumab mógłby stanowić potencjalną technologię opcjonalną dla efgartigimodu alfa. Ze względu na brak refundacji tego leku i niestosowanie tego leku w Polsce we wnioskowanym wskazaniu odstąpiono od uwzględnienia ekulizumabu jako technologii opcjonalnej dla efgartigimodu alfa w leczeniu uogólnionej miastonii.

Podsumowując, postępowanie opcjonalne stanowi samo standardowe postępowanie, stosowane również wraz z efgartigimodem alfa, a więc w warunkach badań klinicznych placebo stosowane w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym. Taki wybór technologii opcjonalnej jest podyktowany:

- niedostępnością refundowanych technologii zarejestrowanych lub stosowanych off-label (rytuksymab, ekulizumab) oraz
- odmiennym od efgartigimodu alfa pozycjonowaniem w ścieżce terapeutycznej dostępnych refundowanych terapii (immunoglobuliny, plazmafereza).

Taki stan rzeczy wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Placebo w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem leczniczym	Wybór technologii opcjonalnej jest podyktowany niedostępnością technologii zarejestrowanych i refundowanych w miastenii oraz innym pozycjonowaniem pozostałych terapii w ścieżce terapeutycznej.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku 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: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.* [Rozporządzenie MZ 2021]

Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w rozdziale 4.1, technologią opcjonalną wyselekcjonowaną dla efgartigimodu alfa stosowanego w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym jest samo standardowe postępowanie terapeutyczne, co w efekcie jest równie z brakiem formalnego komparatora.

W niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić wszystkie produkty lecznicze refundowane we wskazaniu *miastenia*, aby pokazać sytuację refundacyjną w Polsce w tym wskazaniu. Argumentację, dlaczego poszczególne produkty nie stanowią technologii opcjonalnych dla efgartigimodu alfa przedstawiono w rozdziale 4.1.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie w leczeniu miastenii finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.67:
 - immunoglobuliny;
- w ramach refundacji aptecznej w ramach zarejestrowanego wskazania:
 - bromek pirydostygminy;

- w ramach refundacji aptecznej w ramach wskazania pozarejestacyjnego:
 - takrolimus;
 - prednizon.

Zgodnie z powyższym obwieszczeniem ustalono zatem, że w chwili obecnej w Polsce, pacjenci z miastenią leczeni są w ramach programu lekowego B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych. W ramach powyższego programu leczy się pacjentów w stanie zaostrzenia, z niestabilną chorobą lub w stanie zagrożenia życia, a więc w innej sytuacji klinicznej niż wnioskowana. Bromek pirydostygminy wchodzi w skład leczenia standardowego i najprawdopodobniej będzie stosowany łącznie z efgartigimodem alfa w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, natomiast takrolimus i prednizon nie są zarejestrowane we wskazaniu, jakim jest miastenia, a ich zastosowanie u pacjentów z miastenią nie jest uregulowane prawnie.

Określenie sposobu i poziomu finansowania leków refundowanych w miastenii

W Tab. 11 (refundacja apteczna, katalog A1) i Tab. 12 (refundacja w ramach programu lekowego, katalog B) zestawiono sposób i poziom finansowania wszystkich leków refundowanych obecnie w Polsce w leczeniu miastenii. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 11. Sposób i poziom finansowania leków stosowanych w terapii miastonii ze środków publicznych (NFZ) - refundacja apteczna.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednison um	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2020-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3>2 020-11-01/<4>2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,2	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; (...)	ryczałt	8,2
Prednison um	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2020-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,2	1,18	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,02
Prednison um	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3>2 020-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,2	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; (...)	ryczałt	11,7
Prednison um	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01	3 lata	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,2	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,5

Prednison um	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3>2 020-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,6	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; (...)	ryczałt	8,54
Prednison um	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01	3 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,6	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,27
Prednison um	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01 - dla kolumny M, <1>2022-03-01/<2><4>2 022-09-01/<3>2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,6	29,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; (...)	ryczałt	5,33
Prednison um	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01	3 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,6	29,6	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0
Prednison um	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3>2 020-09-01/<4>2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; (...)	ryczałt	9,37
Prednison um	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01	3 lata	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	6,17

Pyridostigmini bromidum	Mestinon, tabl. Drażowane, 60 mg	150 szt.	05909991014421	2022-01-01	3 lata	188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	98,13	103,04	116,69	116,69	Miastenia		ryczałt	5,33
Pyridostigmini bromidum	Mestinon, tabl. Drażowane, 60 mg	150 szt.	05909991014421	2022-01-01	3 lata	188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	98,13	103,04	116,69	116,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	35,01
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. O przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990051052	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	44,87	47,11	56,57	56,37	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,4
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. O przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	94,55	99,28	112,74	112,74	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. O przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	305,14	320,4	340,35	338,22	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	5,33
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. O przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	513,18	538,84	563,75	563,7	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,25

Tacrolimu sum	Dailiport, kaps. O przedl. Uwalniani u twarde, 0,5 mg	30 szt.	07613421037024	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	37,26	39,12	48,58	48,58	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimu sum	Dailiport, kaps. O przedl. Uwalniani u twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	74,52	78,25	91,71	91,71	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimu sum	Dailiport, kaps. O przedl. Uwalniani u twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	149,04	156,49	173,95	173,95	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimu sum	Dailiport, kaps. O przedl. Uwalniani u twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	223,56	234,74	254,69	254,69	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimu sum	Dailiport, kaps. O przedl. Uwalniani u twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	372,6	391,23	416,14	416,14	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2

Tacrolimu sum	Envarsus, tabl. O przedl. Uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	05909991192709	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	102,39	107,51	121,33	120,79	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,74
Tacrolimu sum	Envarsus, tabl. O przedl. Uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	139,22	146,18	161,77	161,06	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,91
Tacrolimu sum	Envarsus, tabl. O przedl. Uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	438,43	460,35	483,49	483,17	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,52
Tacrolimu sum	Envarsus, tabl. O przedl. Uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	577,03	605,88	632,56	632,56	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,66
Tacrolimu sum	Prograf, kaps. Twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909991148713	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	44,87	47,11	56,57	56,37	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,4

Tacrolimusum	Prograf, kaps. Twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	94,55	99,28	112,74	112,74	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Prograf, kaps. Twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	2022-01-01 - dla kolumny M, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2020-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	513,18	538,84	563,75	563,7	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; (...)	ryczałt	3,25

Tab. 12. Sposób i poziom finansowania leków stosowanych w terapii miastenii ze środków publicznych (NFZ) - refundacja w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990797868	<1>2022-01-01/<2><3>2022-05-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1209,6	1270,08	1270,08	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990797875	<1>2022-07-01/<2><3>2022-05-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2419,2	2540,16	2540,16	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Immunoglobulinu m humanum	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	05909991078676	<1>2021-11-01/<2>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	9720	10206	10206	<1>B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990425143	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	243	255,15	255,15	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990425174	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	05909990425181	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	4860	5103	5103	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990425150	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	05909990782208	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	7290	7654,5	7654,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990425167	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990725793	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990725809	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	4860	5103	5103	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990725823	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990725786	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. Do infuzji	05909990049875	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. Do infuzji	05909990049882	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. Do infuzji	05909990049851	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990797868	<1>2022-01-01/<2><3>2022-05-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1209,6	1270,08	1270,08	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990797875	<1>2022-07-01/<2><3>2022-05-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2419,2	2540,16	2540,16	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	05909991078676	<1>2021-11-01/<2>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	9720	10206	10206	<1>B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990425143	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	243	255,15	255,15	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990425174	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	05909990425181	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	4860	5103	5103	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990425150	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	05909990782208	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	7290	7654,5	7654,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990425167	<1>2022-01-01/<2>2021-09-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990725793	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990725809	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	4860	5103	5103	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990725823	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale (IgG)	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990725786	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Immunoglobulinu m humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. Do infuzji	05909990049875	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	1215	1275,75	1275,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. Do infuzji	05909990049882	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	2430	2551,5	2551,5	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
Immunoglobulinu m humanum normale ad usum intravenosum	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. Do infuzji	05909990049851	<1>2022-01-01/<2>2021-11-01/<3>2022-03-01	3 lata	1066.0, Immunoglobulinu m humanum	607,5	637,88	637,88	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *Clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności:
 - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL;
 - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG;
 - odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku MG-ADL;
 - czas do braku klinicznie istotnej poprawy;
 - odsetek pacjentów ze wczesną odpowiedzią pod względem MG-ADL;
 - zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL, QMG i MGC;
- z zakresu jakości życia:
 - zmiana od wartości wyjściowej do 11. Tygodnia pod względem wpływu na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r;
- z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Wyselekcjonowane skale oceny natężenia choroby i jakości życia są skalami zwalidowanymi i powszechnie stosowanymi w ocenie miastenii.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Odpowiedź MG-ADL	Krytyczna	9
Odpowiedź QMG	Krytyczna	9

5.1 Skale używane do oceny miastennii i kwestionariusze oceny efektywności terapii

5.1.1 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 miastennii (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. 14. 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
Potykanie	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	Stałe
Opadanie powieki	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie bez przerwy	Stałe

5.1.2 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. 15 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
Potknięcie ½ szklanki wody	Normalne	Minimalny kaszel lub przeczyszczanie 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	≥45	15-44	5-14	0-4
Kobieta	≥30	10-29	5-9	0-4
Chwył lewą ręką (KgW)				
Mężczyzna	≥35	15-34	5-14	0-4
Kobieta	≥25	10-24	5-9	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
Całościowy wynik QMG	0-39			

KgW - kilogramo-wat; sek - sekunda;

5.1.3 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. 16. Kwestionariusz MGC.

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

1 - 10 sekund	3 pkt
natychmiastowe	4 pkt
Zamykanie oczu (badanie lekarskie)	
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
Mowa (historia pacjenta)	
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
Żucie (historia pacjenta)	
Prawidłowe	0 pkt
Zmęczenie przy przeżuwanie stałego pokarmu	2 pkt
Zmęczenie przy przeżuwaniu miękkiego pokarmu	4 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
Polykanie (historia pacjenta)	
Prawidłowe	0 pkt
Rzadkie epizody zadławienia lub trudności z polykaniem	2 pkt
Częste problemy z polykaniem, itp. konieczność zmian w diecie	5 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
Oddychanie (uważa się, że może być spowodowane przez MG)	
Prawidłowe	0 pkt
Duszność podczas wysiłku	2 pkt
Duszność w spoczynku	4 pkt
Zależność od respiratora	9 pkt
Zgięcie lub wyprost szyi (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	1 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$)	3 pkt*
Ciężkie osłabienie	4 pkt
Odwodzenie ramienia (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	2 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$)	4 pkt*
Ciężkie osłabienie	5 pkt
Zgięcie biodra (badanie lekarskie)	
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 ładne, a każde osłabienie poważniejsze niż to byłoby klasyfikowane jako poważne.

5.1.4 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. 17 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*)

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *Randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące efgartigimod alfa lub w przypadku braku ww. doniesień – badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie efgartigimodu alfa w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu alfa (Vyvgart®; w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do samego standardowego postępowania terapeutycznego, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *Population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) leczeni glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.
Interwencja (I)	Preparat Vyvgart® (efgartigimod alfa)
Komparator ITP.	Standardowe postępowanie lecznicze.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> a) odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL; b) odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; c) odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku MG-ADL; d) czas do braku klinicznie istotnej poprawy; e) odsetek pacjentów ze wczesną odpowiedzią pod względem MG-ADL; f) zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL, QMG i MGC. Jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> g) zmiana od wartości wyjściowej do 11. Tygodnia pod względem wpływu na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> h) zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> i) randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> j) przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej:

	k) jakiegolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
--	---

Aneks 1. Program lekowy

Załącznik.

LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji: [Redacted text]	1. Dawkowanie [Redacted text]	[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
---	--	--

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba pacjentów z danymi ASE z badania Johnson 2021.	17
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka poszczególnych klas miastennii gravis.....	10
Tab. 2. Miastennia gravis - zapadalność i chorobowość w roku 2018 w Polsce [Sobieszczuk 2021].....	13
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	18
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	21
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	22
	26
Tab. 7. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	26
Tab. 8. Wcześniejsze oceny AOTMiT dotyczące jakiegokolwiek terapii miastennii uogólnionej.....	27
Tab. 9 Rekomendacje refundacyjne dla efgartigimodu alfa w analizowanym wskazaniu. ..	32
Tab. 10. Zestawienie wybranych komparatorów.....	36
Tab. 11. Sposób i poziom finansowania leków stosowanych w terapii miastennii ze środków publicznych (NFZ) - refundacja apteczna.	38
Tab. 12. Sposób i poziom finansowania leków stosowanych w terapii miastennii ze środków publicznych (NFZ) - refundacja w ramach programu lekowego.....	43
Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	49
Tab. 14. Kwestionariusz MG-ADL.	49
Tab. 15 Kwestionariusz QMG.	50
Tab. 16. Kwestionariusz MGC.	50
Tab. 17 Kwestionariusz MG-QoL-15r.....	52
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	54

Bibliografia

- Alhaidar 2022** Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med.* 2022 Mar 14;11(6):1597.
- 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].
- Baranowski 2019** Baranowski D. Ocena różnych wariantów leczenia immunosupresyjnego w zapobieganiu zaostrzeniom i kontrolowaniu nasilenia objawów miastenii ze szczególnym uwzględnieniem postaci ocznej. *Repozytorium Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.*
- Berrih-Aknin 2014** Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:90-100. Doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24389034.
- Boldingh 2015** Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, Verschuuren JJ, Tallaksen CM. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Aug 1;13:115. doi: 10.1186/s12955-015-0298-1. PMID: 26232146; PMCID: PMC4522107.
- CADTH 2021** CADTH Health Technology Review Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update. *Canadian Journal of Health Technologies.* 2021, 4.1. Dostęp online: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rc1337/rc1337>
- ChPL Soliris** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf
- Cutter 2019** Cutter G, Xin H, Aban I, Burns TM, Allman PH, Farzaneh-Far R, Duda PW, Kaminski HJ. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. *Muscle Nerve.* 2019 Dec;60(6):707-715. doi: 10.1002/mus.26695. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31487038; PMCID: PMC6899582.
- Diaz-Manera 2012** Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012 Jan 17;78(3):189-93. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22218276.
- Emeryk-Szajewska 2008** Emeryk Szajewska B; Diagnostyka elektrofizjologiczna w miastenii i zespołach miastenicznych. *Pol. Przegl. Neurol* 2008;4; Suppl.A:79-81.
- GNS 2016** Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1473-94. Doi: 10.1007/s00415-016-8045-z. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886206; PMCID: PMC4971048.
- Grob 2008** Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-149
- Hansen 2016** Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, Andersen H. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016 Jan;53(1):73-7. doi: 10.1002/mus.24697. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25914186.
- Howard 2017** Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-

acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017 Dec;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2017 Dec;16(12):954. PMID: 29066163.

- Howard 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. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):e5.
- Illa 2008** Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2008 Sep 15;201-202:90-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.039. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18653247.
- Imai 2015** Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* (2015) 51:692-6.
- Imai 2020** Imai T, Suzuki S, Nagane Y, Uzawa A, Murai H, Utsugisawa K. Reappraisal of oral steroid therapy for myasthenia gravis. *Front Neurol.* (2020) 11:868.
- Janiec 2006** Kompendium farmakologii. Janiec W (red). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
- Johnson 2021** Johnson S, Katyal N, Narula N, Govindarajan R. Adverse Side Effects Associated with Corticosteroid Therapy: A Study in 39 Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Med Sci Monit.* 2021 Oct 28;27:e933296
- Kaminski 2022** Kaminski HJ, Denk J. Corticosteroid Treatment-Resistance in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2022 Apr 25; 13:886625.
- Kostera-Pruszczyk 2013** Kostera-Pruszczyk A; Postępowanie terapeutyczne w miastemii. *Pol. Przegl. Neurol* 2013;9(1):11-15.
- Kuks 1998** Kuks BM, Skallebaek D. Plasmapheresis in Myasthenia Gravis. 11This paper has been presented at a symposium on behalf of the 20th anniversary of the Red Cross Blood Bank "Zuid-West Nederland" (head: dr J.Ph.H.B. Sybesma) on November 27th, 1997. A survey, *Transfusion Science*, Volume 19, Issue 2, 1998, Pages 129-136, ISSN 0955-3886, [https://doi.org/10.1016/S0955-3886\(98\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S0955-3886(98)00022-8). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955388698000228>)
- Landon-Cardinal 2008** Landon-Cardinal O, Friedman D, Guiguet M, Laforêt P, Heming N, Salort-Campana E, Jouen F, Allenbach Y, Boyer O, Chatenoud L, Eymard B, Sharshar T, Benveniste O. Efficacy of Rituximab in Refractory Generalized anti-AChR Myasthenia Gravis. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):241-249. doi: 10.3233/JND-180300. PMID: 29865089.
- Lebrun 2009** Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol.* 2009 Feb;16(2):246-50. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02399.x. PMID: 19146644.
- Lehnerer 2021** Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, Stascheit F, Krause M, Hoffmann S, Meisel A. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):3050-3063. doi: 10.1007/s00415-021-10891-1. Epub 2021 Nov 20. Erratum in: *J Neurol.* 2022 Oct;269(10):5688-5689. PMID: 34800167; PMCID: PMC9120127.
- Mandawat 2011** Mandawat A, Mandawat A, Kaminski HJ, Shaker ZA, Alawi AA, Alsheklee A. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not

- favorable. *Muscle Nerve*. 2011 Apr;43(4):578-84. doi: 10.1002/mus.21924. PMID: 21404289.
- MGFA 2021** Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
- 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.
- Programy lekowe MZ** Program lekowy B.67. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>
- Romi 2005** Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*. 2005 Feb;111(2):134-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00374.x. PMID: 15644074.
- 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
- Sanders 2016** Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27358333; PMCID: PMC4977114.
- Siddiqi 2021** Siddiqi ZA, Nowak RJ, Mozaffar T, O'Brien F, Yountz M, Patti F; REGAIN Study Group. Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis previously treated with rituximab: subgroup analysis of REGAIN and its extension study. *Muscle Nerve*. 2021 Dec;64(6):662-669. doi: 10.1002/mus.27422. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34590717.
- Skrobich 2017** Skrobich M, Feliksik-Skrobich K, Kapata W. Możliwe powikłania śród- i pooperacyjne u pacjentów poddanych długotrwałej kortykosteroidoterapii. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2017; 11 (1): 1-4.
- Sobieszczuk 2021** Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 2021 Feb 19:1-8. doi: 10.1159/000512973. Epub ahead of print. PMID: 33611318.
- Statystyki NFZ** Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
- Stelmasiak-Kozłowska 2016** Stelmasiak-Kozłowska K, Majewski M, Mikus A, Wojtan M, Waszczuk A, Waszczuk M; Miastenia gravis i nabyte zespoły miasteniczne - diagnostyka różnicowa, możliwości terapeutyczne. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Choroby; Poznań 2016*
- Strugalska-Cynowska 2006** Strugalska-Cynowska MH. Współczesne leczenie miastonii i perspektywy na przyszłość. *Polski Przegląd Neurologiczny* (2006) s.151-157 (2).
- Szczudlik 2021** Szczudlik P. Miejsce tymektomii we współczesnym leczeniu miastonii. *Medycyna Praktyczna* 2021. Dostęp online: <https://www.mp.pl/neurologia/przeglad-badan/271430,miejsce-tymektomii-we-wspolczesnym-leczeniu-miastonii,1>
- Szczeklik 2022** Gajewski (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.*

- TABN 2015** Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15(3):199-206. doi: 10.1136/practneurol-2015-001126. PMID: 25977271.
- Trouth 2012** Jayam Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680. doi: 10.1155/2012/874680. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23193443; PMCID: PMC3501798.
- Twork 2010** Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Nov 11;8:129. doi: 10.1186/1477-7525-8-129. PMID: 21070628; PMCID: PMC2994799.
- Ustawa refundacyjna 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)