

Produkt leczniczy Ultomiris<sup>®</sup>  
(rawulizumab) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z uogólnioną miastenią  
(gMG), u których występują  
przeciwciała przeciw receptorowi  
acetylocholino (AChR)  
– analiza kliniczna

Institut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków

Kraków, wrzesień 2023 r.

Aktualizacja analizy: czerwiec 2024 r.



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14 02-676 Warszawa Polska
<b>WYKONAWCA</b>	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAMÓWIENIA ANALIZY</b>	Wrzesień 2023 r.	
<b>DATA AKTUALIZACJI ANALIZY</b>	Maj/czerwiec 2024 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dot. MW)	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodyka</li> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Przeszukiwanie baz danych</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Streszczenie i wnioski</li> <li>• Dyskusja i ograniczenia</li> <li>• Efektywność praktyczna</li> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Aktualizacja analizy (2024 r.)</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz danych</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Opublikowane przeglądy systematyczne</li> <li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>• Streszczenie i wnioski</li> <li>• Aktualizacja analizy (2024 r.)</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Streszczenie i wnioski</li> <li>• Długoterminowa efektywność kliniczna</li> <li>• Aktualizacja analizy (2024)</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>

## EKSPERT KLINICZNI

Nazwiska eksperta biorącego udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

## KONFLIKT INTERESÓW

Report został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	2
SPIS TREŚCI .....	3
INDEKS SKRÓTÓW .....	7
Podsumowanie .....	10
Streszczenie .....	14
1. Metodyka .....	24
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	24
1.2. Pytanie kliniczne .....	25
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	27
1.4. Metody identyfikacji badań .....	29
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	29
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	29
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	31
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	31
1.6. Ocena jakości danych .....	32
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	32
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	33
1.7. Analiza ilościowa .....	34
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	34
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	34
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	34
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. time-to-event) .....	34
1.8. Metaanaliza statystyczna .....	35
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	35
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	35
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu .....	36
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	36
2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	37
3. Wynik wyszukiwania badań pierwotnych .....	43
4. Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC względem plicsoc w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ aChR-abt – analiza główna .....	47
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	47
4.2. Charakterystyka populacji .....	47
4.3. Charakterystyka interwencji .....	51
4.4. Metodyka badania .....	52
4.5. Ocena heterogeniczności badań .....	52
4.6. Skuteczność kliniczna .....	53
4.6.1. Ocena czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL .....	60
4.6.1.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL .....	60

4.6.1.2. Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL .....	62
Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL .....	63
Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL .....	64
4.6.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG .....	64
4.6.2.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG .....	63
4.6.2.2. Odpowiedź na leczenie wg skali QMG .....	63
4.6.2.3. Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG .....	63
Odpowiedź kliniczna wg skali QMG .....	66
Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg QMG .....	67
4.6.3. Ocena jakości życia w miasteni (MG-QoL-15r) .....	67
4.6.4. Ocena objawów neurologicznych (ang. Neuro-QoL-Fatigue) .....	69
4.6.5. Pogorszenie stanu klinicznego .....	70
4.6.6. Przełom miasteniczny .....	70
4.6.7. Istotne pogorszenie objawów choroby .....	70
4.6.8. Zastosowanie leczenia ratunkowego .....	71
4.6.9. Zastosowanie terapii immunosupresyjnej .....	71
4.6.10. Ocena immunogenności .....	72
4.7. Bezpieczeństwo .....	72
4.7.1. Zgony .....	80
4.7.2. Utrata pacjentów z badania .....	80
4.7.3. Zdarzenia niepożądane .....	80
4.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	80
4.7.5. Hospitalizacje .....	81
5. Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+ (cHampion ole) .....	82
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	82
5.2. Charakterystyka populacji .....	83
5.3. Charakterystyka interwencji .....	83
5.4. Skuteczność kliniczna (faza extension) .....	84
5.4.1. Ocena czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL .....	89
5.4.1.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up .....	89
5.4.1.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up .....	92
5.4.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG .....	93
5.4.2.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up .....	93
5.4.2.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up .....	93
5.4.3. Ocena jakości życia w miasteni (MG-QoL-15r) .....	96
5.4.4. Ocena objawów neurologicznych (ang. Neuro-QoL-Fatigue) .....	98
5.4.5. Pogorszenie stanu klinicznego .....	99
5.4.6. Zastosowanie terapii ratunkowej .....	100
5.4.7. Zastosowanie terapii immunosupresyjnej .....	101



3.4.7.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up	102
3.4.7.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up	102
5.5.	Ocena bezpieczeństwa (faza extension)	103
5.5.1.	Zgony	106
5.5.2.	Utrata pacjentów z badania ogółem	106
5.5.3.	Zdarzenia niepożądane (AEs)	106
5.5.3.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up	106
5.5.3.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up	107
5.5.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	107
5.5.4.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up	107
5.5.4.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up	108
6.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	109
7.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	113
7.1.	Cel	113
7.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	113
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Utomiris®	113
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIPIB, WHO-UMC i MHRA	113
8.	Wnioski	118
8.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	118
8.2.	Wnioski z długoterminowej analizy efektywności klinicznej	121
8.3.	Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	123
9.	Ograniczenia	125
10.	Dyskusja	126
10.1.	Wyszukiwanie	126
10.2.	Wybór komparatora	128
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna	129
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna	133
10.5.	Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	134
11.	Załączniki	136
11.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	136
11.2.	Diagram wyszukiwania publikacji	137
11.3.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	138
11.4.	Dodatkowe dane analizowane w badaniu CHAMPION MG	143
11.4.1.	Ocena czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL	143
11.4.2.	Analiza dodatkowych punktów końcowych (ang. exploratory data)	146
11.4.3.	Ocena czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL	148
11.5.	Analiza post-hoc do badania CHAMPION MG: czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (<2 vs >2 lata)	150
11.6.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	160
11.6.1.	Ocena skali wg Cochrane Risk of Bias 2 tool	160
	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali MG-ADL	166

11.6.2.	Ocena badań w skali NICE.....	166
11.6.3.	Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	167
12.	Piśmiennictwo.....	172
12.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja.....	172
12.2.	Analiza główna.....	173
12.3.	Długoterminowa ocena efektywności klinicznej.....	174
12.4.	Przeglądy systematyczne.....	174
12.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.....	174
12.6.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	173
12.7.	Badania wyłączone z przeglądu systematycznego.....	173
13.	Spis tabel.....	180
14.	Spis wykresów.....	182

## INDEKS SKRÓTÓW

AChR	Receptor acetylocholiny (ang. <i>anti-acetylcholine receptor</i> )
AChR-Ab+	Przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny
ADA	Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i> )
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
aHUS	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>atypical haemolytic uremic syndrome</i> )
AMSTAR	Skala służąca do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
AGTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CTEP	<i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EQ-5D-5L	Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
gMG	Uogólniona mięsniaka (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IQR	Rozstęp ćwiertkowy, rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i> )
ITT	<i>intention-to-treat</i>
IST	Terapia immunosupresyjna (ang. <i>immunosuppressive therapy</i> )
IST-NS	Niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. <i>non-steroidal immunosuppressive drugs</i> )
IV	Dożylnie (ang. <i>intravenous; i.e. intra vena</i> )
IVIg	Immunoglobuliny stosowane dożylnie
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i> )
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i> )
MEDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>

MIG-ADL	Skala ocena czynności dnia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)
MIGC	Skala ocena stanu klinicznego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Composite)
MGFA-PIS	Ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. post interventional status; MGFA-PIS)
MIG-QoL-15r	Zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (ang. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)
MID	Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. Minimal clinically important difference)
MIMRM	Model efektów mieszanych z powtarzającymi pomiarami (ang. mixed model repeated measures)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. not applicable)
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
Neuro-QoL-Fatigue	Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (ang. Neuro-QoL-Fatigue)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
NMOSD	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder)
NIH	National Institutes of Health
NMH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OLE	Przedłużony okres badania (ang. open label extension)
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
QMG	Ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis)
p	Prawdopodobieństwo
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PNH	Napędowa nocna hemoglobinuria (ang. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
PLC	Placebo
PLC+SoC	Placebo + standardowa terapia
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Randomizowany okres badania (ang. Randomized clinical period)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Risk of Bias 2 tool
PLEX/PP	Wymiana osocza lub plazmafereza (ang. plasma exchange or plasmapheresis)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
r.	Rok/ roku
r.ż.	Rok życia/roku życia

RAV	Rawulizumab
RAV+SoC	Rawulizumab + standardowa terapia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i> )
SEM/SE	Błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i> )
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
Tyg.	Tygodni
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i> )

## PODSUMOWANIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab, RAV) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (ang. *standard of care*, SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [14].

Analiza efektywności klinicznej (AKL) dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana we wrześniu 2023 r. Aktualizację AKL przeprowadzono w maju/czerwcu 2024 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.3d.2024.3.DN, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania, MW) [29]. Aktualizacja obejmuje dostosowanie analizy tak, aby w pełni odpowiadała aktualnym zapisom projektu programu lekowego po zmianach zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz obowiązującym w Polsce regulacji prawnych dotyczących analiz załączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań [17], Ustawa o refundacji [18]), a także aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [19], uwzględnienie dodatkowego komparatora, który został objęty refundacją pod dacie złożenia wniosku oraz dodatkowych niezgodności wskazanych przez analityków AOTMiT w ramach Minimalnych Wymagań [29].

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® (na dzień złożenia wniosku) jest terapia standardowa (ang. *standard of care*, SoC) obejmująca zastosowanie: inhibitorów cholinesterazy, glikokortykosteroidów (GKS), niesteroidowych terapii immunosupresyjnych (m.in.: azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolen mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leków ratunkowych (immunoglobuliny dożyłne, wymiana osocza).

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzonej jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań, za dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto elgartigimod alfa (jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii), wskazany przez analityków AOTMiT. Porównanie z elgartigimodem alfa (Vyvgart®) przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, wytyczne postępowania terapeutycznego, praktykę kliniczną, opcje terapeutyczne refundowane obecnie w populacji docelowej (na dzień złożenia wniosku), jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej, w ramach niniejszego dokumentu uwzględniono:

- Bezpośrednie porównanie RAV+SoC z PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny – badanie CHAMPION MG.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej uwzględniono dane *post-hoc* do badania CHAMPION MG analizujące efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na: (1) zastosowanie wcześniejszego leczenia dożyłnymi immunoglobulinami (Bri 2023) [39]; (2) czas od postawienia diagnozy MG do momentu włączenia do badania (Howard 2024) [37].

Natomiast celem przedstawienia długoterminowych danych dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu (RAV+SoC), autorzy przeglądu uwzględnili wyniki przedłużonego badania CHAMPION OLE, w którym wszyscy pacjenci po zakończeniu randomizowanego badania CHAMPION MG (okres RCP; 26 tyg.), mogli przejść do otwartej fazy *extension* (OLE; dodatkowe 34 tyg.), podczas której otrzymywali terapię rawulizumabem (do 4 lat) – dostępne wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (Maisei 2023) oraz końcowe wyniki dla 164 tyg. [Vu 2024].

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### Wyniki wyszukiwania publikacji

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz rejestry trwających badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) i [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie w medycznych bazach danych przeprowadzono 29.04.2024 r., natomiast w rejestrach badań klinicznych w dniu 27.05.2024 r. Przeszukiwano strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką oraz inne źródła danych dostępne na stronach m.in. EMA. Przeanalizowano również materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, **głównym źródłem informacji o efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC w docelowej populacji pacjentów jest publikacja pełnotekstowa do badania CHAMPION MG: Vu z 2022 roku [31].**

### Wyniki analizy

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że rawulizumab stosowany wraz z terapią standardową (RAV+SoC) w analizowanej populacji docelowej cechuje się istotnie lepszą skutecznością, niż PLC+SoC w zakresie oceny czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL (I-rzędowy punkt końcowy) oraz ilościowej ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG. U pacjentów leczonych przez 26 tyg. ocenianą interwencję odnotowano statystycznie istotną poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL ( $p < 0,001$ ) względem wartości wyjściowych w porównaniu z grupą kontrolną (PLC+SoC). Statystycznie istotna poprawa stanu klinicznego MG-ADL nastąpiła już po 1. tygodniu od rozpoczęcia leczenia ( $p < 0,05$ ) i utrzymywała się w ciągu całego okresu leczenia.

W analizowanej populacji pacjentów leczonych RAV+SoC zaobserwowano istotnie wyższą w porównaniu do PLC+SoC częstość występowania, zarówno klinicznej odpowiedzi w skali MG-ADL zdefiniowanej jako poprawę (redukcję) o  $\geq 3$  pkt. względem wartości początkowych (56,7% vs 34,1%;  $p = 0,049$ ), jak również klinicznej odpowiedzi w skali QMG zdefiniowanej jako poprawę o  $\geq 3$  pkt. względem wartości początkowych (30,0% vs 11,3%;  $p = 0,0052$ ). Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano statystycznie istotne różnice w szansie wystąpienia obu punktów końcowych na korzyść ocenianej interwencji. Jednocześnie należy podkreślić, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) w skali QMG wynosi 3 punkty; prawie połowa pacjentów z RAV+SoC (44,8%) vs 24,2% z grupy PLC+SoC uzyskała tak zdefiniowaną odpowiedź QMG. Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną uzyskano również w przypadku pozostałych kategorii odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (poprawa o  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 5$  pkt.,  $\geq 6$  pkt.) oraz QMG (poprawa  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 6$  pkt.,  $\geq 7$  pkt.,  $\geq 8$  pkt.).

Wysoka skuteczność rawulizumabu w ocenie MG-ADL oraz QMG została utrzymana w długim okresie leczenia wynoszącym zarówno 60 tyg. (wstępne wyniki OLE), jak i 164 tyg. (końcowe wyniki OLE). Długoterminowa terapia RAV+SoC pozwala na uzyskanie, zarówno istotnej statystycznie, jak i istotnej klinicznie poprawy w zakresie codziennych aktywności pacjentów w skali MG-ADL, a także skali QMG względem wartości wyjściowych (wyniki dla 60. i 164. tyg. leczenia). Ponadto, u pacjentów z grupy placebo, którzy w fazie extension przeszli na leczenie RAV odnotowano szybką i trwałą poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali: MG-ADL oraz QMG w okresie od 26 do 164 tyg. badania.

Analiza w podgrupach wykazała ponadto, że bez względu na status: uprzednio stosowanej terapii IVIg oraz niezależnie od czasu, kiedy zostali włączeni do badania (leczenia) po otrzymaniu diagnozy MG ( $\leq 2$  vs  $> 2$  lata) obserwowana jest wyższość ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w zakresie oceny MG-ADL oraz QMG (Bri1 2023, Vu 2024).



Bez względu na długość obserwacji, leczenie rawulizumabem wpływa na ogólną poprawę jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią określoną na podstawie kwestionariusza MG-QoL-15r, jak również w zakresie objawów neurologicznych dot. zmęczenia (Neuro-QoL-Fatigue). Korzystny efekt leczenia rawulizumabem uzyskany podczas 26. tygodni leczenia został wzmocniony oraz podtrzymany, zarówno podczas kolejnych 34 tygodni okresu extension. Wynik



analizy długoterminowej wskazują, iż 60 tyg. terapia RAV+SoC pozwala na uzyskanie istotnej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów w docelowej populacji chorych. A zatem, dostępne są wyniki oceniające wpływ ocenianej interwencji m.in. na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, które potwierdzają utrzymywanie się efektu w czasie.

Wyniki badania CHAMPION MG wskazują, że obserwowana skuteczność ravulizumabu ma korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej. Zarówno odsetki pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej ogółem (9% vs 16%), jak również terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia (8% vs 13%) były niższe wśród pacjentów leczonych ravulizumabem (RAV+SoC), niż w grupie PLC+SoC. Z kolei, podczas 34-tygodniowego okresu *extension* u 28,0% pacjentów zmniejszono dobową dawkę kortykosteroidów, natomiast u 6,2% pacjentów zaprzestano leczenia kortykosteroidami. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastonii podczas leczenia ravulizumabem.

Warto zauważyć, że długotrwałe leczenie GKS powoduje wiele poważnych działań niepożądanych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma i jaskra, osteoporoza, złamania), a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywnio. A zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia ravulizumabem będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów.

Porównawcza analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o 26-tygodniowe wyniki badania CHAMPION MG wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa ravulizumabu (RAV+SoC) względem grupy kontrolnej (PLC+SoC). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych oraz zgonów związanych zastosowanym leczeniem RAV. Profil bezpieczeństwa ravulizumabu podczas 164 tyg. terapii jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa uzyskanego podczas krótszego okresu leczenia (26 tyg. – okres RCT) oraz nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ravulizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Wraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa i potencjałem inhibitorów C3 do zapewnienia kontroli objawów przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na GKS, wyniki analiz *post-hoc* (WU 2024) wskazują, że ravulizumab jest skuteczną opcją leczenia we wczesnych lub późnych stadiach MG.

#### Wnioski końcowe

Ravulizumab jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną o dobrym profilu bezpieczeństwa stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG i obecnością AChR-Ab+. Dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprzewidywalnej aktywności układu dopełniacza, ravulizumab zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie docelowej populacji pacjentów, bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia. Leczenie ravulizumabem charakteryzuje się przewidywalnym i korzystnym schematem dawkowania. Lek podawany jest w infuzji dożylniej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu roku [13]. RAV+SoC stanowi zatem skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w docelowej populacji chorych.

Szybka poprawa w zakresie MG-ADL po zastosowaniu ravulizumabu odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Trwała skuteczność ocenianej interwencji, w tym korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej, może zmniejszyć obciążenie chorobą. Z kolei, trwała poprawa kliniczna osiągnięta dzięki stałemu i przewidywalnemu dawkowaniu pomaga radzić sobie z nieprzewidywalnością przewlekłej, zmiennej choroby i obciążeniem związanym z chorobą i może prowadzić do zwiększenia aktywności pacjentów oraz ich opiekunów.

Wprowadzenie refundacji produktu Utomiris® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do skutecznego leczenia dla pacjentów z gMG i AChR-Ab+ i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Finansowanie ravulizumabu pozwoli na uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi na leczenie (MG-ADL, QMG) w zakresie szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach (kontrola objawów choroby), przy równoczesnej poprawie jakości życia (w tym odczuwanego zmęczenia) oraz przyczyni się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów. Ponadto w przypadku wprowadzenia refundacji ravulizumabu ograniczone zostanie zużycie terapii ratunkowej, w tym przede wszystkim zużycie



deficytowych immunoglobulin, które będą mogły być wykorzystane dla innych pacjentów np. dla pacjentów z niedoborami odporności.

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rowulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR).

Są to dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną [REDACTED] seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+) [REDACTED] u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia [REDACTED]

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+, którzy muszą mierzyć się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, utrzymującymi się objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie pomimo wcześniejszego leczenia oraz jego skutkami ubocznymi.

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® (na dzień złożenia wniosku) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. szatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza/plazmafereza).

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzonej jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań, za dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto etgartigimod sifa (jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii), wskazany przez analityków AOTMiT. Porównanie z etgartigimodem sifa (Vyvgart®) przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ultomiris®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatora [REDACTED]; aktualnie na dzień złożenia wniosku) oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie w medycznych bazach danych przeprowadzono 29.04.2024 r., natomiast w rejestrach badań klinicznych w dniu 27.05.2024 roku.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne spełniające predefiniowane kryteria PICOS: *Socra* 2023 [46], *Chem* 2023 [47] oraz *Ma* 2024 [48], w których oceniono efektywność kliniczną innowacyjnych terapii m.in. rawulizumabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych potwierdzają wysoką skuteczność rawulizumabu w populacji pacjentów z gMG AChR-Ab+. Leczenie rawulizumabem (jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia) oraz pozostałymi innowacyjnymi lekami m.in. z grupy inhibitorów dopelnacza okazało się skuteczne u pacjentów z uogólnioną miastenią. Konieczne jest przeprowadzenie badań RWD z długoterminowymi obserwacjami w celu potwierdzenia uzyskanych wyników w ramach prób RCT.

#### Wyniki wyszukiwania: RAV+SoC vs PLC+SoC

Zidentyfikowano 1 pierwotne, poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie kliniczne – CHAMPION MG (NCT03920293), bezpośrednio porównujące efekty leczenia rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) z placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny. Wyniki rejestracyjnego badania CHAMPION MG przedstawione zostały w publikacji głównej Vu z 2022 roku [31]. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji Vu 2023 (ocena immunogenności) [32], raportu EMA 2022 [33], wyników przedstawianych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [34], materiałów konferencyjnych (Bri) 2023 [39], Muppii 2023 [40] oraz [REDACTED]

Należy zaznaczyć, iż w zidentyfikowanym posterze konferencyjnym Bri 2023 analizowano dane dotyczące efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC dla subpopulacji z badania CHAMPION MG, w zależności od zastosowanych uprzednio terapii dożylnymi immunoglobulinami w postaci (IVIg) [39]. Z kolei, na etapie aktualizacji AKL zidentyfikowano publikację Howard 2024 [37], w której przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania ( $\leq 2$  vs  $> 2$  lata).

Badanie CHAMPION MG stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania. Pod względem metodologicznym badanie CHAMPION MG reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w gMG na terytorium Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych.

#### Wyniki wyszukiwania: długoterminowa efektywność kliniczna rawulizumabu

Dodatkowo, w wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie CHAMPION OLE oceniające długoterminową efektywność kliniczną rawulizumabu w leczeniu gMG AChR-Ab+. Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu CHAMPION MG po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). Dostępne są wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (publikacja Mabeel 2023 [41], abstrakty Habib 2022/2023 [42, 43], Montagazza 2023 [44]), jak również końcowe wyniki dla 164-tygodniowego okresu leczenia (materiały konferencyjne Vu 2024 [45]).

Podsumowując, w ramach niniejszego dokumentu analiza efektywności klinicznej rawulizumabu (RAV+SoC) przeprowadzona została w oparciu o:

- Bezpośrednie porównanie RAV+SoC z PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny ( $\geq 18$  lat, II-IV klasa MGFA, MG-ADL  $\geq 6$  pkt.) – badanie CHAMPION MG.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych pochodzących z analizy głównej (RCT dla 26 tyg. leczenia) przedstawiono długoterminową efektywność kliniczną RAV+SoC w docelowej populacji chorych na podstawie przedłużonego badania CHAMPION OLE z dostępnymi wynikami po 60 tyg. oraz 164 terapii (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT).

#### Analiza efektywności praktycznej oraz dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano wyników badań obserwacyjnych z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (RAV+SoC) stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów. Brak badań RWD wynika z faktu, iż rawulizumab został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2022 r. zarówno w USA [21], jak i w UE [20].

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne ALXN-MG-301 (NCT04202341), w którym oceniane jest leczenie inhibitorami (CI) dopełniacza m.in. terapią rawulizumabem lub ekułizumabem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (N=300 pts.) – szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Ponadto, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Anderson 2023 [37] do kolejnego trwającego badania kohortowego (jednoosobkowego) oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania planowane jest włączenie 25-50 pacjentów; aktualnie do badania włączono 17 pacjentów, z czego 2 otrzymało już swoje pierwsze infuzje rawulizumabem oraz odbyło wizyty kontrolne. Dodatkowo, opisano przypadek pacjentki (Konan 2024) z gMG AChR-Ab+ oraz ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorbpcję i rytuksymabem, u której zastosowanie terapii rawulizumabem przyniosło prawie całkowite ustąpienie objawów [60].

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®. Obejmowała ona również wyszukanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

## Wyniki analizy głównej

### Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC podczas 26-tyg. okresu leczenia

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC wykazała korzystny wpływ terapii rawulizumabem w zakresie następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:

#### ➤ Ocena czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL

- Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC obserwowano ponad 2-krotnie wyższą względem osób stosujących PLC+SoC redukcję liczby punktów w skali MG-ADL zarówno dla populacji ogólnej badania (-3,1 pkt. w grupie RAV+SoC vs -1,4 pkt. w grupie PLC+SoC), jak i [REDACTED] co świadczy o znaczenie lepszej poprawie stanu klinicznego pacjentów leczonych RAV w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego;
- Statystycznie istotną poprawę w zakresie skali MG-ADL względem wartości wyjściowej zaobserwowano już po 1 tygodniu leczenia RAV+SoC (p<0,03); poprawa utrzymywała się aż do 26. tygodnia (p<0,001);
- Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali MG-ADL po 26 tyg. leczenia, względem wartości wyjściowej wynosi dla populacji ogółem (ITT): -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7) oraz [REDACTED]. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC (p=0,0009 dla ITT oraz [REDACTED]).

#### ➤ Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL

- Zastosowanie leczenia z rawulizumabem skutkuje wyższymi względem terapii PLC+SoC odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna w skali MG-ADL (ITT: 36,7% vs 34,1% oraz [REDACTED] zdefiniowana jako poprawa (redukcja) o ≥3 pkt. względem wartości początkowych;
- Iloraz szans wystąpienia klinicznej odpowiedzi wg MG-ADL dla populacji ogółem wynosi 2,60 (95% CI: 1,41; 4,81) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych z zastosowaniem rawulizumabu (p=0,002);
- W grupie osób stosujących RAV+SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych PLC+SoC szansę wystąpienia ≥4 pkt., ≥5 pkt. oraz ≥6 pkt. odpowiedzi na leczenie. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych rawulizumabem.

[REDACTED] są zbliżone do wyników obserwowanych dla populacji ogółem (ITT). [REDACTED]

#### ➤ Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG

- W grupie leczonej RAV+SoC obserwowano znacznie wyższą względem osób stosujących PLC+SoC redukcję liczby punktów w skali QMG po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej (-2,8 pkt. w grupie RAV+SoC vs -0,8 pkt. w grupie PLC+SoC), co świadczy o wyższej redukcji nasilenia klinicznych objawów uogólnionej miasteni

w ramieniu RAV+SoC;

- Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali QMG po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC ( $p=0,0009$ ).
- **Odpowiedź kliniczna wg skali QMG**
- Zastosowanie terapii z rawulizumabem skutkuje wyższymi względem leczenia PLC+SoC odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna w skali QMG (30,0% vs 11,3%) zdefiniowana jako poprawa (redukcja) o  $\geq 3$  pkt. względem wartości początkowych. Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia odpowiedzi klinicznej wg skali QMG na korzyść osób leczonych RAV+SoC (OR=3,42; 95% CI: 1,53; 7,64;  $p=0,003$ ).
  - Jednocześnie należy podkreślić, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) w skali QMG wynosi 3 punkty; prawie połowa pacjentów z RAV+SoC (44,8%) vs 24,2% z grupy PLC+SoC uzyskała tak zdefiniowaną odpowiedź QMG. Zastosowany zatem w badaniu CHAMPION MG próg punktowy uzyskania klinicznej odpowiedzi QMG był bardziej restrykcyjny, niż MID wg danych literaturowe (w tym innych RCT). W grupie osób stosujących RAV+SoC obserwowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych PLC+SoC szansę wystąpienia  $\geq 3$  pkt.,  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 6$  pkt.,  $\geq 7$  pkt. oraz  $\geq 8$  pkt. odpowiedzi na leczenie. Wszystkie obliczone korzyści szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych rawulizumabem.
- **Ocena jakości życia w miasteniu (MG-QoL 15r)**
- Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC redukcja liczby punktów oceniających jakość życia w skali MG-QoL-15r była 2-krotnie wyższa względem PLC+SoC (-3,3 pkt. vs -1,6 pkt.), wskazując na większą poprawę jakości życia chorych leczonych ocenianą interwencją, względem grupy kontrolnej.
  - Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -1,7 (95% CI: -3,4; 0,1). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów stosujących rawulizumab, nie wykazuje jednak znaczącości statystycznej ( $p=0,0636$ ).
  - Warto podkreślić, że jakość życia analizowanej populacji pacjentów była oceniana podczas pandemii Covid-19. Autorzy badania CHAMPION-MG przeprowadzili analizę wrażliwości, w której wyłączone pacjentów (6 pacjentów z grupy rawulizumabu i 4 pacjentów z grupy placebo), którzy doświadczyli istotnego wpływu choroby Covid-19: pacjentów, którzy mieli zdarzenia niepożądane związane z Covid-19, przedwcześnie przerwali badanie z powodu Covid-19 lub byli leczeni z powodu Covid-19 lekami stosowanymi również w leczeniu MG.
  - Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała statystycznie istotną przewagę RAV+SoC nad grupą kontrolną PLC+SoC w zakresie jakości życia wg MG-QoL-15r (MD= -1,8; 95% CI: -3,6; -0,1). A zatem, wpływ pandemii Covid-19 mogło być czynnikiem zakłócającym wyniki jakości życia, a także mogło maskować rzeczywisty wpływ leczenia rawulizumabem na QoL.
- **Ocena objawów neurologicznych (Neuro-QoL-Fatigue)**
- Zastosowanie terapii RAV+SoC skutkuje wyższą względem pacjentów leczonych PLC+SoC redukcją liczby punktów w niniejszej skali, po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (-7,0 pkt. vs -4,8 pkt.);
  - Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza Neuro-QoL-zmęczenie po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej na początku badania wynosi -2,2 (95% CI: -6,9; 2,6) i jest korzystna dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazuje jednak poziomu istotności statystycznej.
- **Pogorszenie stanu klinicznego ogółem**
- W grupie osób leczonych RAV+SoC odnotowano niższe względem pacjentów stosujących PLC+SoC odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego ogółem (9% vs 17%);
  - Iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,31 (95% CI: 0,20; 1,26) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,143$ ).
- **Przełom miasteniczny**
- Wśród osób leczonych RAV+SoC nie odnotowano przypadków wystąpienia kryzysu miastenicznego, natomiast

u jednego pacjenta w grupie kontrolnej (PLC+SoC) wystąpił punkt końcowy (1%) - pacjent wymagał zastosowania terapii ratunkowej;

- Obliczony iloraz szans wynosi 0,33 (95% CI: 0,01; 8,43) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,903$ ).
- **Istotne pogorszenie objawów choroby**
- Wśród chorych stosujących RAV+SoC częstość występowania istotnego pogorszenia objawów choroby była niższa względem osób leczonych bez rawulizumabu (1% vs 6%);
  - Iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,20 (95% CI: 0,02; 1,73) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=0,143$ ).
- **Zastosowanie leczenia ratunkowego**
- Dodanie rawulizumabu do terapii standardowej (RAV+SoC) skutkuje niższą względem pacjentów leczonych bez rawulizumabu (PLC+SoC) częstością stosowania terapii ratunkowej ogółem (9% vs 16%), jak również terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów (8% vs 13%);
  - Ilorazy szans zastosowania terapii ratunkowej ogółem oraz terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów wynoszą kolejno: 0,33 (95%CI: 0,22; 1,39);  $p=0,204$  i 0,37 (95% CI: 0,23; 1,52);  $p=0,261$ . Wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazują jednak poziomu istotności statystycznej;
  - Najczęściej stosowaną terapią ratunkową były immunoglobuliny dożyłne. Leczenie RAV+SoC związane było z niższą względem PLC+SoC częstością stosowania terapii ratunkowej w postaci dożylnych immunoglobulin (3,8% w grupie RAV+SoC vs 13,3% w ramieniu PLC+SoC). Iloraz szans zastosowania immunoglobulin jako terapii ratunkowej wynosi 0,40 (95% CI: 0,13; 1,18) i jest korzystny dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,096$ );
  - Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (RAV+SoC vs PLC+SoC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie zastosowania w ramach terapii ratunkowej wysokich dawek GCS (OR=1,04; 95% CI: 0,06; 16,82;  $p=0,981$ ) oraz plazmaferezy (OR=2,10; 95% CI: 0,19; 23,34;  $p=0,349$ ). Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

➤ **Ocena immunogenności**

- Podczas 26-tygodniowej terapii rawulizumabem u żadnego pacjenta nie zidentyfikowano występowania przeciwciał przeciwciałkowych (ADA). Wszystkie wyniki testów na obecność przeciwciał neutralizujących lek były negatywne.

➤ **Ocena bezpieczeństwa:**

- W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami chorych (RAV+SoC vs PLC+SoC), wskazując tym samym na podobieństwo porównywanych interwencji. Rawulizumab jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów podczas 26. tyg. okresu leczenia.
- Odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi oraz nieprzekraczające 10%. Łącznie z badania utracono ~8% pacjentów objętych leczeniem rawulizumabem oraz ~7% osób z grupy placebo.
- Podczas ocenianego okresu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia

zgonu ( $p=0,287$ ) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (23% vs 16%;  $p=0,211$ ). Jedynie w grupie rawulizumabu odnotowano dwa zgony: jeden z powodu Covid-19 i jeden z powodu krwotoku mózgowego – oba uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2% vs 3%), jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2% vs 4%) była niska, zarówno w grupie RAV+SoC, jak również PLC+SoC.
- Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (91% vs 87%) lub zdarzenia niepożądane, które badacz uznał za związane z podaną interwencją (34% vs 34%) były podobne w obu porównywanych grupach. Najczęstszymi zdarzeniami niepożdanymi były: ból głowy (19% vs 26%), biegunka (13% vs 12%) oraz nudności (10% vs 10%). Nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.
- Istotne jest także, że większość występujących w badaniu CHAMPION MG zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia (AEs 1. stopnia: 76% vs 74%; AEs 2. stopnia: 43% vs 34%).
- W grupie leczonej RAV+SoC obserwowano ponadto niższy odsetek pacjentów, który wymagał hospitalizacji w związku z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu miastonii (3%), względem osób leczonych PLC+SoC (8%). Obliczony pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,224$ ).

Podsumowując, rawulizumab stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z uogólnioną miastenią przekładającą się bezpośrednio na istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów w zakresie możliwości samodzielnego wykonywania codziennych czynności (skala MG-ADL), redukcji klinicznych objawów miastonii (skala QMG), zwiększając tym samym częstość występowania wśród pacjentów odpowiedzi na leczenie, w szczególności odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL i QMG.

Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogółem (ITT), zarówno w kontekście istotności statystycznej, jak również wielkości otrzymanego efektu. Dodanie rawulizumabu do terapii standardowej poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oraz Neuro-QoL-Fatigue w obszarze zmęczenia oraz skutkuje niższą względem terapii standardowej częstością występowania pogorszenia stanu klinicznego oraz niższą częstością stosowania terapii ratunkowej, w tym w sytuacji zagrożenia życia pacjentów w związku z chorobą. Rawulizumab jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów podczas 26 tyg. okresu leczenia.

## Wyniki długoterminowej analizy efektywności klinicznej rawulizumabu

### Analiza długoterminowej efektywności klinicznej rawulizumabu podczas 60-tyg. oraz 164-tyg. okresu leczenia

W badaniu CHAMPION OLE analizowano długoterminowe wyniki efektywności klinicznej terapii zawierającej rawulizumab (RAV+SoC→RAV+SoC) dla dwóch okresów follow-up: 60 tyg. (26 tyg. okresu RCP+ 34 tyg. OLE) oraz 164 tyg. (26 tyg. RCP + 138 tyg. OLE), względem grupy kontrolnej PLC+SoC→RAV+SoC, czyli pacjentów stosujących podczas pierwszego okresu badania PLC+SoC (26 tyg.), a następnie RAV+SoC w ciągu kolejnych tyg. terapii. W ramach niniejszego badania analizowano łącznie dane dla 161 pacjentów: 78 chorych w ramieniu RAV+SoC→RAV+SoC oraz 83 chorych w ramieniu PLC+SoC→RAV+SoC.

Przeprowadzona analiza długoterminowej skuteczności klinicznej dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC wskazuje na:

#### ➤ Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL

##### Terapia RAV+SoC→RAV+SoC

Wyniki te są istotną statystycznie oraz klinicznie redukcję w liczbie punktów w skali MG-ADL ogółem, przekładającą się bezpośrednio na poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki), zarówno w przypadku populacji ogółem: MD= -4,0 (95% CI: -4,8; -3,1);  $p<0,0001$  dla 60 tyg. oraz -4,0 (95% CI: -5,3; -2,8);  $p<0,0001$  dla 164 tyg., jak i

- Korzystny efekt terapii RAV+SoC w zakresie poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów wg MG-ADL, uzyskany podczas pierwszego okresu badania (RCP; 26 tyg.) został wzmocniony i podtrzymany w ciągu

kolejnych 34. oraz 138. tygodni obserwacji. Długoterminowa ocena RAV+SoC pozwoliła na wykazanie istotnej klinicznie różnicy w zakresie poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów wg skali MG-ADL, po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogółem (ITT),

#### Terapia PLC+SoC → RAV+SoC

- Zmiana sposobu leczenia z PLC+SoC na RAV+SoC prowadzi do uzyskania istotnej statystycznie poprawy w zakresie czynności dnia codziennego po 60. oraz 164. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej zarówno na początku badania (MD=-3,3; 95% CI: -4,3; -2,2 dla 60 tyg.) – wyniki istotny klinicznie, jak również względem wartości wyjściowej raportowanej podczas okresu extension: MD=-1,7 (95% CI: -2,7; -0,8) dla 60 tyg. oraz -2,1 (95% CI: -3,3; -0,9) dla 164 tyg.

- Najwyższą redukcję liczby punktów w skali MG-ADL odnotowano podczas pierwszych 2-4 tygodni okresu extension. U pacjentów z grupy PLC+SoC, którzy w fazie extension przeszli na leczenie RAV+SoC odnotowano szybką i trwałą poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali MG-ADL w okresie od 26 do 164 tyg.

#### ➤ Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG ogółem

##### Terapia RAV+SoC → RAV+SoC

Istotną statystycznie redukcję w liczbie punktów w skali QMG, względem wartości wyjściowej na początku badania (okres RCP). Uzyskany wynik wskazuje na istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby ogółem: MD=-4,1 (95% CI: -5,4; -2,9); p<0,0001 dla 60 tyg.

- Szczególnie korzystny wpływ przejścia na rawulizumab w grupie PLC+SoC podczas fazy extension odnotowano podczas 2. do 4. pierwszych tygodni leczenia (tj. tydzień 28-30).

##### Terapia PLC+SoC → RAV+SoC

- Istotną statystycznie redukcję w nasileniu klinicznych objawów choroby po 60. oraz 164. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej na początku badania okresu RCP (MD=-3,8; 95% CI: -5,1; -2,4 dla 60 tyg.), jak również względem wartości wyjściowej okresu OLE: MD=3,1; 95% CI: -4,2; -1,9 dla 60 tyg. oraz -3,0 (95% CI: -4,6; -1,4) dla 164 tyg. Uzyskane wyniki są istotne klinicznie oraz korzystne dla pacjentów z uogólnioną miastenią leczonych z zastosowaniem rawulizumabu;
- Korzystny wpływ dodania rawulizumabu do terapii SoC podczas przedłużonego okresu leczenia w badaniu CHAMPION OLE był szczególnie widoczny podczas od 2 do 4 pierwszych tygodni leczenia RAV, tj. tydzień 28-30.

#### ➤ Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL-15r)

##### Terapia RAV+SoC → RAV+SoC

- Istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów wg MG-QoL-15r po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej na początku badania (RCP), co świadczy o poprawie w jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią: MD=-3,0 (95% CI: -6,9; -3,1); p<0,0001;

##### Terapia PLC+SoC → RAV+SoC

- Istotną statystycznie poprawę w zakresie jakości życia pacjentów po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej na początku badania (MD=3,4; 95% CI: -7,3; -3,5), jak również względem wartości wyjściowej okresu extension (tydzień 26); (MD=-3,1; 95% CI: -4,8; -1,4).



➤ Ocena objawów neurologicznych (Neuro-QoL-Fatigue)

Terapia RAV+SoC → RAV+SoC

- Istotną statystycznie oraz korzystną dla pacjentów leczonych RAV+SoC → RAV+SoC różnicę średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza Neuro-QoL-Fatigue po 60. tyg. leczenia, względem wartości wyjściowej RCP (MD=-10,2 (95% CI: -13,1; -3,3));

Terapia PLC+SoC → RAV+SoC

- Istotną statystycznie poprawę w zakresie oceny zmęczenia po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej RCP (MD=-14,0; 95% CI: -18,6; -9,4), jak również względem wartości wyjściowej okresu extension (MD=-8,0; 95% CI: -12,3; -3,6).

➤ Pogorszenie stanu klinicznego

Odnotowano 59,8% redukcję w zakresie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego w przypadku terapii zawierającej ravulizumab po 60-tygodniowym okresie leczenia (RCP+OLE), względem wartości przed rozpoczęciem udziału w badaniu ( $p=0,0019$ ) oraz 71,1% redukcję w przypadku terapii zawierającej RAV+SoC względem PLC+SoC ( $p=0,0011$ ).

Terapia RAV+SoC → RAV+SoC

- Wśród pacjentów leczonych ravulizumabem (RAV+SoC → RAV+SoC) odnotowano wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego, odpowiednio u 8 pacjentów (9%; 10 zdarzeń) podczas randomizowanego okresu badania (RCP) oraz u 8 pacjentów (10%; 10 zdarzeń) podczas fazy OLE.
- Analiza danych długoterminowych wskazuje na niską częstość występowania przełomu miastenicznego (0% w okresie RCP i 3% pacjentów w okresie OLE) oraz istotnego pogorszenia objawów choroby (1% pacjentów w okresie OLE oraz brak zdarzeń podczas okresu RCP).

Terapia PLC+SoC → RAV+SoC

- W grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo placebo obserwowano wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego, aż u 13 pacjentów (17%; 26 zdarzeń) podczas okresu RCP. Natomiast zmiana terapii z PLC+SoC na RAV+SoC (PLC+SoC → RAV+SoC) prowadziła do zmniejszenia częstości wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego do 4 pacjentów (5%; 3 zdarzeń).

➤ Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla grupy RAV+SoC → RAV+SoC (dla 60 tyg. oraz 164 tyg. okres leczenia; RCP+OLE) oraz PLC+SoC (26 tyg. okres leczenia) wskazuje, że:

- Jedynie w grupie RAV+SoC → RAV+SoC odnotowano wystąpienie łącznie 8 przypadków zgonów, które uznane zostały jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.
- Dla 60-tyg. follow-up obserwowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: 88,8% (RCP+OLE) dla RAV+SoC → RAV+SoC oraz 86,3% dla PLC+SoC (RCP). Przy interpretacji wyników, należy mieć na uwadze różnice w zastosowanym okresie leczenia – dwukrotnie dłuższym w przypadku ocenianej interwencji. Większość zdarzeń niepożądanych (89%) charakteryzowała się przebiegiem łagodnym do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2). Po 164. tyg. obserwowano wzrost częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (96,4%), przy czym w dalszym ciągu większość z nich charakteryzowała się łagodnym (87%) lub umiarkowanym nasileniem (66,3%).
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla 60 tyg. okresu obserwacji należą: ból głowy (16,6% vs 23,8%) oraz biegunka (13,6% vs 12,4%). Z kolei, po 164 tyg. najczęściej raportowano: infekcje COVID-19 (36,1%), bóle głowy (23,1%) oraz biegunkę (17,2%).
- Odsetek pacjentów, u których dla 60. tyg. leczenia odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane wynosił 24,3% w grupie RAV+SoC → RAV+SoC (60 tyg.) oraz 13,3% w grupie (26 tyg.). Należy podkreślić, iż spośród 41 pacjentów leczonych RAV+SoC → RAV+SoC, u których raportowano wystąpienie SAE, jedynie u 3 osób (6 zdarzeń) ciężkie zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako zdarzenia związane z leczeniem. Końcowe wyniki dla 164 tyg. leczenia ravulizumabem wskazują na nieznaczny wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń

niepożądanym (39,1%) względem wstępnych wyników fazy OLE raportowanych dla 60 tyg. Należy jednak podkreślić, że odsetek pacjentów, u których obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem był stosunkowo niski i wynosił 6,3%.

- Po 60. tyg. leczenia u 8% pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia (podczas fazy RCT odsetek ten wynosił także 8%). Natomiast w grupie PLC+SoC podczas fazy randomizowanej u 13% pacjentów zastosowano terapię ratunkową (zagrożenie życia), natomiast podczas okresu extension (przejście z PLC+SoC na RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła 4% pacjentów.
- Podczas fazy extension (po 60 tyg.) prawie połowa pacjentów (47,8%) zgłosiła zmianę przyjmowanych leków immunosupresyjnych, z czego 28,0% pacjentów zmniejszono dobową dawkę kortykosteroidów, natomiast u 6,2% pacjentów zaprzestano leczenia kortykosteroidami. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastonii podczas leczenia rawulizumabem.

Długoterminowa analiza efektywności klinicznej wykazała, iż 164 tyg. okres leczenia rawulizumabem skutkuje uzyskaniem istotnej klinicznie oraz statystycznie poprawy stanu zdrowia pacjentów w zakresie wykonywania codziennych aktywności wg skali MG-ADL (populacja ogółem [REDACTED]) oraz redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg skali QMG. Efekt zastosowanej terapii rawulizumabem jest stabilny i utrzymuje się w czasie, czego dowodem są wyniki dla 164 tyg.

Zastosowanie RAV+SoC podczas 60 tygodni leczenia istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oraz Neuro-QoL-Fatigue. Korzystny efekt terapii rawulizumabem widoczny był już po pierwszych 2-4 tygodniach leczenia, a następnie został wzmocniony oraz podtrzymany podczas 60 tyg. terapii. Leczenie rawulizumabem prowadzi do znaczącej, tj. 59,8% redukcji w częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, względem wartości raportowanej przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz 71,1% redukcji w zakresie pogarszającego się stanu klinicznego pacjentów względem terapii bez rawulizumabu (PLC+SoC).

Długoterminowa terapia RAV+SoC stanowi opcję terapeutyczną dobrze tolerowaną w docelowej populacji chorych. Profil bezpieczeństwa rawulizumabu podczas 164 tyg. terapii jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa uzyskanego podczas krótszego okresu leczenia (26 tyg. – okres RCT). Dla końcowych wyników badania CHAMPION OLE nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

### Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest rawulizumab (produkt leczniczy Ultomiris®), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), wykazała, że rawulizumab jest lekiem dobrze tolerowanym o dobrym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Ultomiris® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych, spośród których najczęstszymi AEs o dowolnym stopniu nasilenia były: ból głowy (24,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,4%), zapalenie nosa i gardła (13,8%) i biegunka (11,9%). Natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania rawulizumabu są zakażenia meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.
- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 4 971 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, sHUS, NMOSD).

- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono wykaz leków objętych dodatkowym monitoringiem, w którym figuruje produkt leczniczy Ultomiris® (data dodania ocenianej interwencji do wykazu: lipiec 2019). Ponadto nie zidentyfikowano na stronie EMA innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Ultomiris® w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
- Na stronach URPLWMIiPB, MHRA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris®.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miażdżycą z udziałem ravulizumabu jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych jest dobry.

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Ultomiris® skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożdanymi.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [17, 18].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P – *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C – *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy (opracowanej we wrześniu 2023 r.; aktualnej na dzień złożenia wniosku) jest ocena efektywności klinicznej rawulizumabu (produkt leczniczy Ultomiris®) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w porównaniu do placebo podawanego łącznie z leczeniem standardowym (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [14]. Należy zatem zaznaczyć, iż w przypadku obu ramion terapeutycznych, tj. rawulizumab vs placebo pacjenci kontynuowali leczenie standardowe (ang. *standard of care*; SOC).

W oparciu o przeprowadzoną aktualizację analizy w 2024 r. zasadnym jest również porównanie ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – terapia dostępna od 01 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego B.157 (należy podkreślić, że na etapie złożenia wniosku ww. terapia nie była objęta refundacją w Polsce).

Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC zostanie przygotowana w osobnym dokumencie stanowiącym odpowiedź na pismo dot. MW.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną [redacted] seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR) z [redacted]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Ultominis® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji); rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL [13]. Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowania określony w oparciu o masę ciała pacjenta).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	Komparator główny (uwzględniony w raporcie; stan na dzień złożenia wniosku): • Terapia standardowa (ang. standard of care, SoC) i/lub podawanie placebo (PLC); Dodatkowy komparator (wskazany przez AOTMiT na etapie MW)**: • Efgartigimod alfa (EFG); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Vyvgart® (20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [30] i/lub zapisami programu lekowego B.137 [19].	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<b>Skuteczność kliniczna:</b> • Ocena czynności dnia codziennego w miasteni w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)*. • Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)*. • Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: ○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL. ○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg QMG. • Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL, QMG. • Ocena jakości życia (wg MG-QoL-15r, Neuro-QoL-Fatigue, EQ-3D-3L). • Pogorszenie stanu klinicznego (ang. clinical deterioration). • Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego). <b>Bezpieczeństwo:</b> • Zgony; • Utraty pacjentów z badania/ leczenia; • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane wg CTCAE;</li> <li>Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

\* W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania rawulizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączone będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnikłowa;

\*\* Analiza kliniczna oraz ekonomiczna dla porównania RAV+SoC vs EFG+SoC zostanie przygotowana w osobnym dokumencie stanowiącym odpowiedź na pismo dot. „minimalnych wymagań”;

\*Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej: \*Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki opublikowane po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach (dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowej) możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- Przegląd badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa;
- Efektywność praktyczna rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy, opisy przypadków, opisy serii przypadków (jeśli są dostępne);
- Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC na podstawie fazy przedłużonej włączonego do analizy głównej badania RCT: dopuszczono możliwość włączenia danych dostępnych w postaci abstraktów /posterów oraz innych doniesień konferencyjnych, jeżeli przedstawiały dodatkowe dane np. dla dłuższego okresu obserwacji, niż publikacja pełnotekstowa.
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultomiris®;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
  - dane pochodzące z dodatkowych badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.



## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Ultominis® (rawulizumab) stosowany jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby przez platformę Ovid:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE;
  - EMBASE;
  - *Cochrane Library* (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (rawulizumab) w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono do dn. 28 sierpnia 2023 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach niniejszej aktualizacji raportu przeprowadzono do dnia 29 kwietnia 2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (█), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICO5) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych (przez platformę Ovid):
  - Medline;
  - Cochrane Library (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
  - EMBASE
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ( ), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (rawulizumab) w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono do dn. 28 sierpnia 2023 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach niniejszej aktualizacji raportu przeprowadzono do dnia 29 kwietnia 2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 11.1).

## Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków ( ). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej ( ) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMIT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (Ultomiris®, rawulizumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *Ultomiris OR rawulizumab OR ALXN-1810 OR ALXN1810 OR ALXN1210 OR ALXN-1210*. Zastosowano limit na badania przeprowadzone na osobach dorosłych (≥18 lat).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 69 badania (43 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 26 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*). Zidentyfikowano 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria PICOS do analizy głównej: zakończone randomizowane badanie kliniczne NCT03920293 (CHAMPION MG) oceniające efektywność kliniczną rawulizumabu w gMG oraz 1 prospektywne badanie obserwacyjne NCT04202341 (rejestr) oceniające efektywność praktyczną rawulizumabu oraz ekulizumabu.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji.

Ostatecznie do analizy włączone zostało jedynie badanie NCT03920293 (CHAMPION MG), natomiast badanie obserwacyjne NCT04202341 zostało wykluczone ze względu na brak dostępnych wyników.

Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2024)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03920293 (CHAMPION MG) ALXN1210-MG-306  EudraCT Number: 2018-003243-39	RCT, faza 3 Zakończone (dostępne wyniki)	Uogólniona miażdżycza (gMG)  Populacja dorosłych (≥18 lat); N=173	RAV+SoC vs PLC+SoC*	Badanie RCT CHAMPION MG (badanie opublikowane: Wu 2022). Włączone do analizy głównej
<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293</a> ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results</a>				
NCT04202341 ALXN-MG-501	Obserwacyjne prospektywne, wieloośrodkowe (rejestr) Etap rekrutacji pacjentów	Uogólniona miażdżycza (gMG)  Populacja dorosłych (≥18 lat); N=300	rawulizumab ekulizumab	Badanie nieopublikowane Wyłączone z raportu (brak wyników)
<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341</a>				

\*Rawulizumab (RAV) drogą infuzji dożylną (pojedyncza dawka nasycająca, tj. 2400-3000 mg w dniu 1., po której następuje regularne dawkowanie podtrzymujące, tj. 3000 do 3600 mg, począwszy od dnia 15, w zależności od masy ciała) vs placebo (PLC). W przypadku obu ramion terapeutycznych pacjenci kontynuowali leczenie standardowe (SoC).

### 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;

- charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
    - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
    - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaslepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 11.6). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.4) [2, 4] oraz publikacji Sterne 2019 [3].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów)

- Domena 2: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- Domena 3: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników)
- Domena 4: Ryzyko błędów systematycznych związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych)
- Domena 5: Ryzyko błędów systematycznych związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędów systematycznych w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędów systematycznych w ramach każdej domeny dla konkretnego punktu końcowego.

Ryzyko błędów systematycznych w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całkowitą ocenę w skali RoB2 [2, 3, 4].

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [8]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMIT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [9].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.6).

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 7, 10, 11].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantala-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobierstwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH – number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

### 1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio, HR*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. *cenzurowanie*), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I<sup>2</sup> [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie

(rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych *DerSimoniana-Lairda* (*random effect*) [2, 12].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą *DerSimoniana-Lairda*) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zblizana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ ;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).



## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych z wykorzystaniem platformy Ovid:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- MEDLINE,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 29.04.2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa rawulizumabu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne:

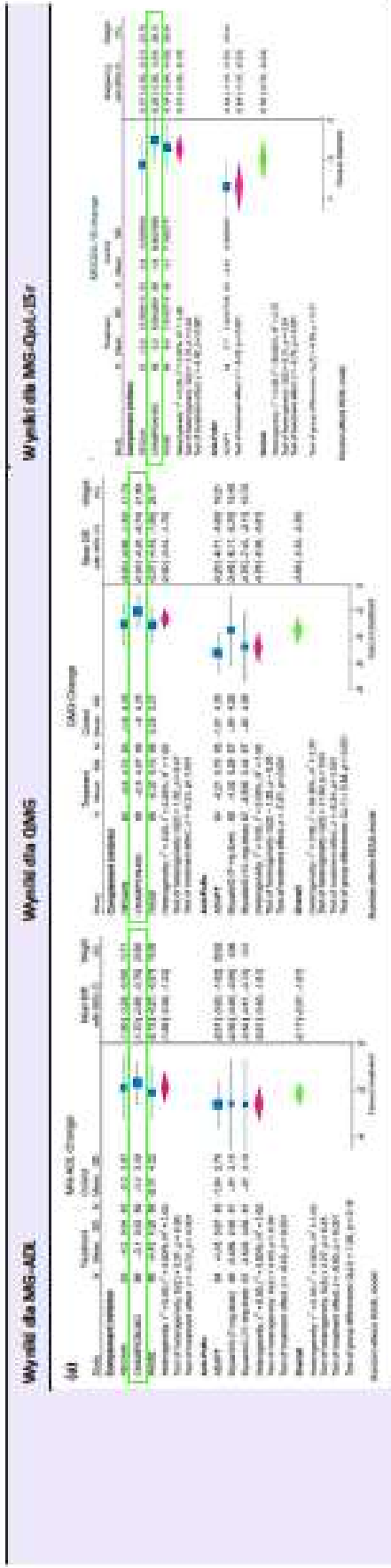
- *Sacca 2023: Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur J Neurol. 2023; 30(12):3854-3867;*
- *Chen 2023: Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. Frontiers in Immunology. 2023 Nov 8:14;*
- *Ma 2024: The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. CNS Drugs. 2024. 38(2):93-104.*

Uwzględnione przeglądy *Sacca 2023*, *Ma 2024* charakteryzowały się krytycznie niską jakością, a w przypadku *Chen 2023* umiarkowaną jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 11.6.3).

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski (jedynie w zakresie wnioskowanego PICO) z odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Tabliczyno zestawienie metody, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Styczeń 2023)

Przebieg i opis choroby	Metody	Kryteria selekcji	Wyniki i uwagi
	<p>Call: Przegląd systematyczny w 1 i metaanaliza (w tym dodatkowej dołączony oceny skuteczności klinicznej innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu miastonii w oparciu o badania RCT kontrolowane placebo)</p> <p>Spełnia kryteria: badania, przegląd systematyczny i metaanaliza i meta-analiza według PRAMA</p> <p>Przebieg choroby objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2015 do 31 grudnia 2022 r.</p> <p>Opis choroby: MG</p> <p>Kryteria selekcji: MG-ADL, QMG, MDS (ang. Myasthenia Gravis-Compant), jakości życia (MG-QoL-15)</p> <p>Badania: nie anulowano</p> <p>Metody:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ badania:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Randornizowane badania kliniczne kontrolowane placebo</li> </ul> </li> <li>Przebieg choroby:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed, Cochrane Library, American Academy of Neurology, European Academy of Neurology, and Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) International Conference on Myasthenia and Related Disorders abstracts</li> </ul> </li> <li>Słowa kluczowe:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>( "Myasthenia Gravis" OR "MG" ) AND ( "Randomized controlled" )</li> </ul> </li> <li>Typ badania:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ badania:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Przebieg choroby:   <ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed, Cochrane Library, American Academy of Neurology, European Academy of Neurology, and Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) International Conference on Myasthenia and Related Disorders abstracts</li> </ul> </li> <li>Słowa kluczowe:   <ul style="list-style-type: none"> <li>( "Myasthenia Gravis" OR "MG" ) AND ( "Randomized controlled" )</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Kryteria selekcji:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryteria selekcji:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>MG-ADL, QMG, MDS (ang. Myasthenia Gravis-Compant), jakości życia (MG-QoL-15)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Badania:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>nie anulowano</li> </ul> </li> </ul> </p>	<p>Ważne badania:</p> <p>Do przeglądu Styczeń 2023 włączono 7 badań RCT: Myocross (paracetamol/paracetamol), CHAMPRON MG (metaxalone), APOSE (titakoplant), ANOMAX (rytuksymab), BOCAS (rytuksymab), RES-AN (abatacept), A-DAPT (efgartigimod).</p> <p>Spowodował badania, próba Minicera CHAMPRON MG spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i została przyjęta jako podstawa analizy Minicera przedstawionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa naukowca.</p> <p>Dotyczyło, badanie ADAPT dla EFS zostało uwzględnione w porównaniu z placebo z powodu braku danych (RAC vs EFS) jako uzupełnienie po MDR (dotyczyło komparatora).</p> <p>Przebieg badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na niedostępną grupę kontrolną (titakoplant, resuktakoplant, titakoplant, rytuksymab nie są w Polsce aktualną praktyką kliniczną brak refundacji w Polsce w wieloletnim wdrożeniu).</p> <p>Podjęte przedstawiło zatem jedynie wyniki pochodzące z badania CHAMPRON MG, w którym przeprowadzono porównanie RAC vs EFC vs RUC vs SOC (dotyczyło komparatora dla ocenianej interwencji).</p> <p>Odpowiednie natomiast od przedstawienia wyników analizy porównawczej przeprowadzonej metaanalizy dodatkowej oceniałoj skuteczności klinicznej ww. innowacyjnych terapii. Należy podkreślić, iż zidentyfikowane badania RCT uwzględnione w omawianym przeglądzie oceniają skuteczność terapeutyczną (dotyczyło oceny skuteczności) oraz metodologię badania (dotyczyło oceny jakości/oceny jakości końcowych). Powyższe heterogeniczne mają istotny wpływ na obserwowane wyniki, do których należy podejść z ostrożnością.</p> <p>Meta-tytuł badania CHAMPRON MG:</p> <p>Do 11 pacjentów (25 lat, średnia masa ciała 240 kg) z gMG (66 młodych przed diagnozą) oraz ACAR (18, MGFA klasy II - IV; MG-ADL w grupie interwencji: 9,3 pkt.; uzupełnienie przedmiotem badania: 10,5 pkt.; brak wdrożenia przeprowadzonej interwencji: 26 tyg. (dotyczyło punktu końcowego ocenianego 25 tyg.).</p>	
Styczeń 2023 (16)			
Brak finansowania			
Brak finansowania			
Brak finansowania			
Brak finansowania			



**Wyniki dla oceny skuteczności:**

Wyniki dla porównania RW+SoC vs RUC+SoC pochodzące z badania CHAMPION MS, które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu Szopa 2023 przedstawiono jako antyczne długi (średnia zmiana po 26 tyg. względem wartości wyjściowych ±SD) i wyrażone są jako:

- Zmiana w liczbie punktów MS-ADL: -1,1 (0,53) vs. -1,4 (0,49); MD = -1,30 (95% CI: -2,05; -0,75); p<0,001
- Zmiana w liczbie punktów MS-Change: -0,8 (4,27) vs. -0,8 (4,28); MD = -2,00 (95% CI: -3,26; -0,74); p=0,001
- Zmiana w liczbie punktów MS-Opt-15r: -0,3 (4,58) vs. -0,3 (4,59); MD=0,26 (95% CI: -0,55; 0,04) p= N/A

Odnotowano statystycznie istotną poprawę w liczbie punktów w skali MS-ADL oraz MS-Change po 26 tyg. względem wartości wyjściowej 26 tyg. (p<0,001) oraz brak różnic istotnych statystycznie w zakresie oceny jakości życia wg MS-Opt-15r (-3,3 vs -3,5 pkt).

**Wskazania:**

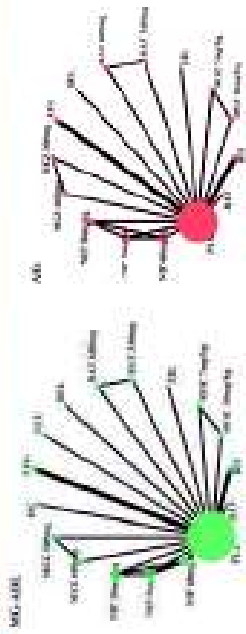
Wyniki i zracowanie z badania CHAMPION MS (dla rawulsumabu) ujawniły w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) w ramach schematu leczenia RW + SoC vs RUC + SoC. Leczenie rawulsumabem (jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia) oraz pozostałym innowacyjnymi lekami m. in. z grupy inhibitorów dysplazji dla objawów są skuteczne u pacjentów z uszkodzoną mielinią.

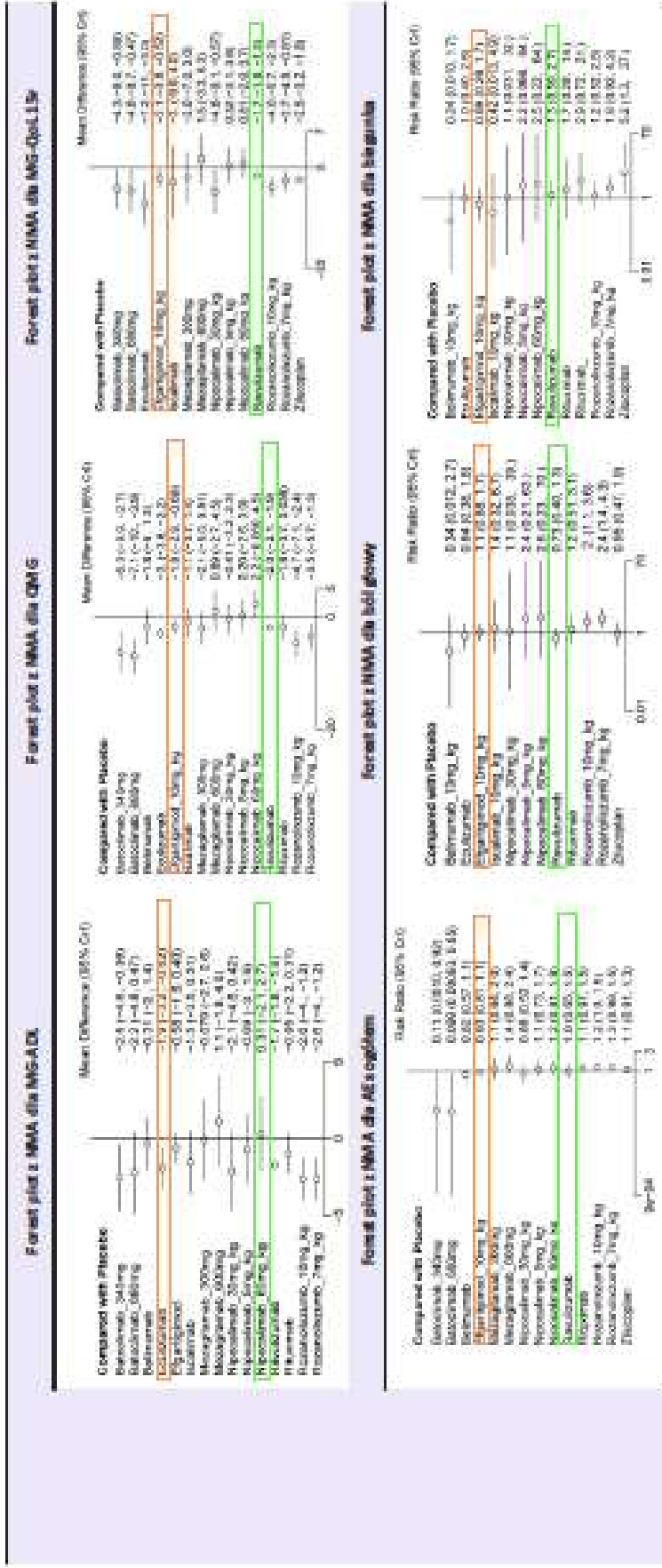
W przeglądzie Szopa 2023 wskazano, że innowacyjne terapie są skuteczne w leczeniu GMS. Inhibitory dysplazji (aktywacja) i inhibitory dysplazji (aktywacja) mają podobną skuteczność (porównano do skuteczności inhibitorów FcγR (efalizumab i rozalizumab)). Konieczne jest przeprowadzenie badań typu real-life z długoterminowymi obserwacjami w celu potwierdzenia uzyskanych wyników w ramach próby RCT.

\*Skuteczność oceniano po 26 tygodniach leczenia jedynie w przypadku ekstrumabu i rawulsumabu, 26 dniach – efalizumab, 49 dniach – rozalizumab, 32 tygodniach – efalizumab oraz 16, 24 lub 52 tygodniach leczenia w przypadku tykumabiu; Wady i korzyści uwzględniono, jeśli przedmiotowe metaanalizy oraz NMA dla choroby miały istotny wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa (kliniczne) pomimo braku danych dotyczących oceny jakości życia.

Tabela 4. Tabliczynowe zestawienie metody, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Chen 2023)

Przebieg	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wartości
Chen 2023 [47]	<p>Cel: Przegląd systematyczny wrażliwy i metaanaliza skuteczny (MMA) dotyczący osmy skutecznego leczenia oraz bezpieczeństwa nowożytych terapii (przewodni i monoklonalnych) stosowanych w leczeniu miażdżycy uogólnionej (GMS)</p> <p>System wyszukiwania: Baidowa, przegląd systematyczny i metaanaliza skuteczny (MMA); Przewodni: czasowy objęty wyszukiwaniem; do 1 czerwca 2023 r.</p> <p>Opis: wrażliwość (AMS TAB 3): Umiejętne</p>	<p>Populacja: Doradca pacjent z uogólnioną miażdżycą (GMS) klasy I-IV wg MOCA i nowożytych terapii</p> <p>Przebieg: monoklonalne podawane profilaktycznie lub dotychczas (inne niż GMS) jako oddzielnej interwencji</p> <p>Porównania:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>Placibo</li> <li>Przewodni</li> <li>Substancje: MS-ADL, GMS, MSC (ang. Myxomatose 6 mm<sup>2</sup> Component), jakobityna (MS-QoL-15)</li> <li>Skuteczność: zobowiązanie do ogólnego (AG), ogólne zdrowie i jakość życia (QoL), zmiany ogólnego (OG) wagi na projekcyjnej (objętość) wysiępkowej AG (objętość, niedociężność, biogęstość)</li> <li>Międzynarodowe badania kliniczne</li> <li>Przewodni i nowe leki: PubMed, Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</li> <li>Stwierdzenie: ("Myxomatose 6 mm<sup>2</sup>" AND ("Arteriosclerosis, Monoclonal") AND English)</li> <li>Opis: angioplastyka</li> <li>Opis: badania: przegląd, badania obserwacyjne, opisy przypadków, listy, abstrakty konferencyjne, badania w języku innym niż angielski, badania własne (prace inwentaryjne i badania pierwotne), badania II fazy*</li> </ul> </p>	<p>Ważniejsze badania:</p> <p>Oprócz Chen 2023 wyceniono 13 badań RCT: 6w/2021 (nawulsumab); Myxomatose; Nn 2022 (jakobityna); Howard 2023 (efarngimodol); Howard 2023 (nawulsumab); ADAPT; MCT0372587 (nawulsumab); Howard 2023 (nawulsumab); Howard 2023 (nawulsumab); RIGAN; Mv 2022 (nawulsumab); CHAMPION MS; Pirelli 2022 (nawulsumab); MCHNAAV; Nowot 2022 (nawulsumab); GrotMS; Howard 2023 (nawulsumab); MCT037076 (nawulsumab); MCT0453805 (nawulsumab). W przeglądzie uwzględniono następujące interwencje: nawulsumab (7 mg/kg, 10 mg/kg), jakobityna (340 mg and 680 mg), abacoptin, nicozolamab (5 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg), etabumab, nawulsumab, jakobityna, nicozolamab, efarngimodol, abacoptin, jakobityna.</p> <p>Spójność ww. badań, jedynie próba kliniczna CHAMPION MS spełniała kryteria włączenia i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z założoną skutecznością i bezstosownością nawulsumabu. Dodatkową badanie II fazy ADAPT dla EFG zostało uwzględnione w porównaniu porównaniem (NAV vs EFQ) jako uzupełnienie po MPH.</p> <p>Przebieg badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na niewielką wagę i niską jakość (nie są w trakcie aktualnej analizy klinicznej i nie koreluje w Polsce we wliczonych w metaanalizę). Ponadto przedstawiono wyniki w zakresie analizowanego RCT (NAV vs SoC oraz EFQ). Odegnano od przedstawienia szczegółowych wyników dla pozostałych leków uwzględnionych w ramach analizy MMA, z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność w porównaniach efektów, w tym: wpływ na objętość naczyń (MS-ADL oraz A-DL). Ponadto analizy MMA dla przyjęcia dołączonych publikacji heterogenicznych (MS-ADL oraz A-DL).</p>



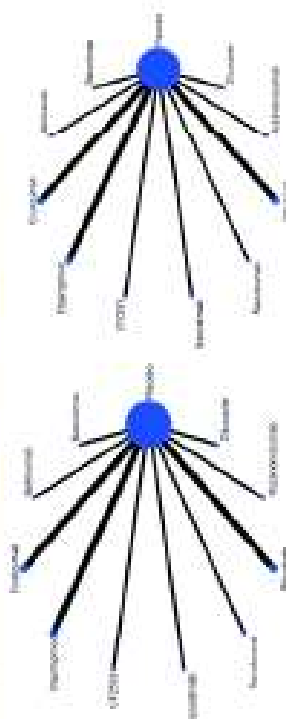


**Wyniki:**  
 Wyniki dla podwzrostu BAV +SoC vs RUC+SoC pochodzące z badania CHAMPION MG to nie zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach prógi Qiu Chen 2023 w związku ze zbyt niskim ryzykiem błędnej interpretacji w zakresie oceny wg skali MG-ADL, QMG oraz jakości Jysa wg MG-QoL-15r. Metaanalizy w przypadku efektu przetrwania dla istotnej statystycznie przewagi nad placebo zostały no jedynie w przypadku QMG oraz MG-QoL-15r, ale nie odzwierciedlały istotnej statystycznej w ocenie MG-ADL. Wynikami z badania CHAMPION MG to nie zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach prógi Qiu Chen 2023 w związku z zbyt niskim ryzykiem błędnej interpretacji w zakresie oceny wg skali MG-ADL, QMG oraz jakości Jysa wg MG-QoL-15r. Wynikami z badania CHAMPION MG to nie zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach prógi Qiu Chen 2023 w związku z zbyt niskim ryzykiem błędnej interpretacji w zakresie oceny wg skali MG-ADL, QMG oraz jakości Jysa wg MG-QoL-15r. Wynikami z badania CHAMPION MG to nie zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach prógi Qiu Chen 2023 w związku z zbyt niskim ryzykiem błędnej interpretacji w zakresie oceny wg skali MG-ADL, QMG oraz jakości Jysa wg MG-QoL-15r.

\* Szczegółowa strona tego wyznacznika została włączona do przeglądu. W celu uniknięcia nadmiaru danych, w MMA dla danego przedstawiciela populacji, w MMA dla danego przedstawiciela populacji, w MMA dla danego przedstawiciela populacji. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy. Wyniki badania III fazy.

Tabela 3. Tabliczeczne zestawienie metody, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (MA 2024)

Przebieg	Metody	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Adm 2024 [48]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Profity badania: 14</p>	<p>Cał: Prógład systematyczny wrażliwości i metanaliza sieciowa (NMA) dotyczący osmy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii celowanych stosowanych w leczeniu miażdżycy uogólnionej (OMG)</p> <p>Synteza wyników: Siećowa, przegląd systematyczny i metanaliza sieciowa (NMA)</p> <p>Przebieg: czasowy objawy występowaniem: do końca do 2022 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Wyphizycznie niski</p>	<p>Popularność: Odciali pacjenci z uogólnioną miażdżycą (OMG) interwencje: Be todomab, belimumab, C2C3.3, abatacept, ocalizumab, rituxymab, rycalcopimab, roztociliszumab i tixotropimab</p> <p>Komparatory: Placebo</p> <p>Punkty końcowe: Szczegółowe: średnia zmiana względem wartości wyjściowych wg skali QMS (Quantitative Myocardial Growth) <a href="#">Szczegółowe</a>; zmniejszenie nieopóźnione odłam (AS)</p> <p>Miastotyka: • Typ badania: Randomizowane badania kliniczne (RCT) lub kontrolowane badanie kliniczne (CCT)</p> <p>• Przeszukwane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov</p> <p>• Słowa kluczowe: "Tixotropimab" AND "C2C3.3" OR "Belimumab" OR "Beatumab" OR "Ocalizumab" OR "Rituximab" OR "Roctocilisumab" OR "Sparclizumab" OR "Necozumab" OR "Sotatizumab"</p> <p>• Aplikacje były kwalifikowane w języku angielskim</p> <p>• Kryteria wyłączenia: brak porażonych danych w zakresie oceny analizowanych punktów końcowych tj dla QMS: średnia, odchylenie standardowe, średnia zmiana QMS lub liczba zdarzeń niepożądanych, brak spełnienia kryteriów wyłączenia w zakresie RCTs</p>	<p>Wyłączone badania: Do analizy niechwył NMA włączono 13 badań RCT (2 lub 3 bazy): Yen 2022 (Sotatizumab; baza 2), Newell 2018 (Belimumab; baza 2), Howard 2023 (Abatacept; baza 2), Howard 2017 (Belimumab; R50-AN; baza 3), Howard 2020 (Belimumab; ocalizumab; rituxymab; rycalcopimab; ADAPT; baza 3), Novak 2017 (C2C3.3; baza 3), Marmiro 2022 (roctocilisumab; baza 2), Alonon 2022 (nawulstrumab; ICT030202); baza 3), Piety 2022 (rycalcopimab; MCOMAS; baza 3), Newell 2023 (rycalcopimab; DeoMAS; baza 2), Howard 2020 (Abatacept; baza 2), Shi 2023 (roctocilisumab; Mypartrio; baza 2).</p> <p>Wpisy odciali Ma 2024 nie uwzględniono publikacji niepublikowanych do bazy CHAMARON MAS (ICT030202) dla ocenianej interwencji, a dane nieopóźnione oraz nierewiflowane pochodzą z rejestru badań klinicznych. Wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne oraz może być obciążone błędami.</p> <p>Spójność ww. badań, jedynie jedna kliniczna ICT030202 (CHAMARON MAS) spełniała kryteria włączenia do niniejszego raportu (za dzień zbierania wyników) i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej przedstawianych wyników i zakresu składowości i bezpieczeństwa nawulstrumabu. Dodatkowe badanie II fazy ADAPT dla EF-G zostało uwzględnione w porównaniu podrzędnym (RAV vs EF-G) jako uzupełnienie po MAW.</p> <p>Rezultaty badania ICT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieobecność danych kontrolnych (nie są w Polsce aktualnie praktyki klinicznej brak rekrutacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu). Wnioskowania na podstawie wyników analizy porównawczej NMA jest ograniczone m.in. z uwagi na skomplikowaną heterogeniczność włączonych dowodów, wpływająca na obszarowy wynik SUCRA – w zastosowanej NMA (Sawford) uwzględniono model ramion.</p> <p>Przebieg ideal NMA dla analizowanych punktów końcowych QMS oraz AS.</p>





Wyniki MMA (stanowczywność odliczenia budżetu) oraz SUCRA dla oceny QMG

Wariant	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG
Wariant 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Figure 3: Forest plot showing the mean results of all drug efficacy comparisons, including Ultramag (0.00), placebo (0.00), and Ultramag (0.00). The plot shows the mean results for each comparison, with Ultramag showing a mean result of 0.00. The plot also shows the 95% credible intervals for each comparison, with Ultramag showing a 95% credible interval of [0.00, 0.00].

Wyniki MMA (wyniki uwzględniające) oraz SUCRA dla oceny alternatywnych sposobów leczenia

Wariant	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG	QMG
Wariant 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Wariant 30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Figure 4: Forest plot showing the mean results of all drug efficacy comparisons, including Ultramag (0.00), placebo (0.00), and Ultramag (0.00). The plot shows the mean results for each comparison, with Ultramag showing a mean result of 0.00. The plot also shows the 95% credible intervals for each comparison, with Ultramag showing a 95% credible interval of [0.00, 0.00].

**Wyniki:**

Wyniki dla podwariantu RLV-SoC vs RLV-SoC pochodzący z badania NCT03920283 (CIVAMPROMMS), które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu MoA 2023 wskazują na brak istotności statystycznej w ocenie QMG. Stąd to w szczególności wyniki analizy głównej nie są zgodne z oczekiwaniami, gdzie powyższe istotażność została wyrażona. Brak istotności QMG wynika m.in. z niewielkiej liczby pacjentów w MMA modelu random, który wpływa na rozszerzenie przedziałów ufności użytych w ramach porównań tych wszystkich leków uwzględnionych w analizie. Aby ten samemu wnioskowaniu na podstawie przedstawianych wyników MMA w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa RLV vs placebo jest ograniczone.

Przeprowadzona analiza oceny MMA obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z alternatywnych hazardowych funkcjonalności klinicznych oraz metodologicznych różnic w charakterystyce populacji, metodach badań (tabela 2 lub tabela 3), wielkości próby, a także definiacji punktów końcowych, różnych skrajnych efektów oraz leczenia. Wzrost zawartości, że dla leka, który zobniem autorów niniejszego MMA, posiada na jej obszarze skuteczności oraz bezpieczeństwa -- badania RCT dla 6 tyg. okresu obserwacji oraz niewielką liczbą włączonych pacjentów (N=30 pac.). Powyższe znaczące różnice w obszarze obserwacji raportowanych wyników z tabletem od 4 tyg. do 52 tyg. stanowią istotne ograniczenie tej MMA i sugerują, że wnioskowanie na jej podstawie jest nieprecyzyjne.

Autorezy przeglądu MoA 2024 w dykcjach) wskazuje, że w grupie pacjentów leczonych RLV odnotowano 3-krotnie wyższą niż w grupie placebo (30,0% vs 11,3%) częstotliwość występowania odpowiednich QMG (zabliżowane) jako poprawa (predakcji) o 25 pkt. Rezultatem był pierwszy obieg straty opm (inhibitorom dopaminowa C5, który został antykwestywny przez FDA, EMA, japońską oraz brazylijską Agencją w leczeniu dorosłych pacjentów z gMS z AChE-3b+, do podawania doustnego co 8 tygodni).

Wnioski:

W przeglądzie MoA 2024 wskazuje, że badania miały najlepszą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu gMS i że jej pierwsza miejscę spośród 30 analizowanych leków. Dużym atutem jest długoterminowe, a niepodważalne ma najdłuższą skuteczność i wyjątkowo niską liczbę skutków ubocznych leków nie robiła się istotnie stały wyciszenie od placebo. Autorem MMA zwraca uwagę na jedyną przeciwną ufności odzwierciedlać nieprecyzyjność danych, ponieważ w tym samym czasie nie ma innych badań i nie ma innych badań w tym samym czasie. Ponadto wskazuje, że badania miały na celu przede wszystkim ocenić, że w analizie oceny MMA, w tym samym czasie nie ma innych badań i nie ma innych badań w tym samym czasie. A za tem, istnieje potrzeba większej ilości danych i przeprowadzenia badań z długoterminową obserwacją celów dla danej oceny i porównania efektów klinicznych nowych, odzwierciedlających i gMS.

Wnioskowanie w zakresie efektywności (skuteczności oraz bezpieczeństwa) innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu gMG jest mocno ograniczone z uwagi na występujące pomiędzy badaniami heterogeniczności (wymienione powyżej). Wyniki (rankingi SUCRA) prezentowane w zidentyfikowanych NMA (Ma 2024, Chen 2024, Sacco 2023) są różne – prezentowane zestawienia SUCRA są odmienne, pomimo podobnej metodyki przeglądów oraz włączanych danych. Można zatem stwierdzić o braku spójności wnioskowania w zakresie pozycjonowania innowacyjnych terapii w leczeniu gMG. Obserwowane heterogeniczności (zróżnicowane populacje, okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych od np. 43 dni do 52 tyg.) pomiędzy włączanymi badaniami mają wpływ na obserwowane wyniki, a tym samym utrudniają wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.



### 3. WYNIK WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultominis® (substancja czynna: rawulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR),

Analiza efektywności klinicznej (AKL) dla produktu leczniczego Ultominis® została pierwotnie opracowana we wrześniu 2023 r. Aktualizację AKL przeprowadzono w maju/czerwcu 2024 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia (OT.423.1.31.2024.3.DN), dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultominis® w gMG (minimalne wymagania) [29].

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-Ab+, u których objawy choroby utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia:

...a zatem muszą mierzyć się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, niewystarczającym leczeniem oraz jego skutkami ubocznymi.

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultominis® (na dzień złożenia wniosku) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza/plazmafereza).

W oparciu o przeprowadzoną aktualizację analizy w 2024 r. zasadnym jest również porównanie ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – terapia dostępna od 01 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego B.157 (należy podkreślić, że na etapie złożenia wniosku ww. terapia nie była objęta refundacją w Polsce).

...w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) uwzględniony zostanie dodatkowy komparator wskazany przez AOTM/T tj. produkt leczniczy Vyvgart® podawany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC). Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC zostanie przygotowana w osobnym dokumencie stanowiącym odpowiedź na pismo dot. MW.

#### Wyniki wyszukiwania: RAV+SoC vs PLC+SoC

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane, badanie kliniczne z randomizacją – CHAMPION MG (NCT03920293, ALXN1210-MG-306), w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin [31 – 40].

Wyniki randomizowanego badania CHAMPION MG zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji *Vu 2022* (publikacja główna) [31] oraz *Vu 2023* (publikacja oceniająca immunogenność oraz punkty PK/PD nie stanowiące przedmiotu niniejszej oceny) [32]. Wymienione wyżej publikacje uzupełnione zostały o zakres ujęty w dodatkowych materiałach dostępnych zarówno w domenie publicznej, tj. EMA Assessment report (EMA 2022) dla produktu leczniczego Ultominis® [33], dane z rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) [34], materiałów konferencyjnych [39, 40],

Ponadto na etapie aktualizacji AKL przeprowadzonej w 2024 r. zidentyfikowano publikację Howard 2024 [37], w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania CHAMPION MG (≤2 vs >2 lata), opisaną w załączniku niniejszej analizy.

W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w publikacjach, w przypadku braku danych dla wnioskowanej populacji, wykorzystano dane ze źródeł dodatkowych. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone.

Pod względem metodologicznym badanie CHAMPION MG reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi RAV+SoC nad interwencją kontrolną (PLC+SoC) – hipoteza superiority, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w gMG na terytorium Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych.

Badanie CHAMPION MG stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

#### Długoterminowa efektywność kliniczna rawulizumabu

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie CHAMPION OLE. Wskazana powyżej próba kliniczna to trwające badanie fazy przedłużonej (ang. *extension*) prowadzone w schemacie otwartym (ang. *open-label extension*, OLE) oceniające długoterminową efektywność kliniczną rawulizumabu stosowanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC) u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+, którzy ukończyli leczenie w randomizowanym badaniu III fazy CHAMPION MG.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu CHAMPION MG po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). W publikacji pełnotekstowej Meisel 2023 [41] oraz materiałach konferencyjnych (Habib 2022/2023 [42, 43], Montegazza 2023 [44]) dostępne są wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT). Z kolei, wyniki końcowe badania CHAMPION OLE obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) przedstawiono podczas tegorocznego spotkania AAN 2024 Annual Meeting w postaci materiałów konferencyjnych: Vu 2024 (abstrakt oraz prezentacja) [45].

#### Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny Anderson 2023 [57] do aktualnie trwającego, jednośrodkowego (University of Kansas Medical Center) badania kohortowego oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w MG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opis 1 przypadku (*case report*) Konen 2024 [60], w którym przedstawiono zastosowanie terapii rawulizumabem u pacjentki z ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorbpcję i rytuksymab.

#### W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla Ultomiris®;

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UIC, MHRA.

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RAV+SoC WZGLĘDEM PLC+SoC W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z UOGÓLNIĄ MIASTENIĄ, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ AChR-Ab+ – ANALIZA GŁÓWNA

### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (CHAMPION MG), w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+).

Wyniki rejestracyjnego badania CHAMPION MG przedstawione zostały w publikacji głównej Vu z 2022 roku [31] wraz z dostępnym suplementem. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji Vu 2023 (ocena immunogenność) [32], raportu EMA 2022 [33], wyników przedstawionych w rejestrze ClinicalTrials.gov [34], materiałów konferencyjnych (Bril 2023 [39], Muppidi 2023 [40]) oraz [REDACTED]

Ponadto na etapie aktualizacji AKL przeprowadzonej w 2024 r. zidentyfikowano publikację Howard 2024 [37], w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania ( $\leq 2$  vs  $> 2$  lata). Wyniki ww. analizy *post-hoc* przedstawiono w Załączniku 11.5.

[REDACTED]

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano również abstrakty konferencyjne do badania CHAMPION MG opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu), które nie zawierały dodatkowych/ważnych danych, czy analizowały dane w podgrupach pacjentów niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy i zostały wykluczone z analizy.

Badanie CHAMPION MG stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w 11.3.

### 4.2. Charakterystyka populacji

Odnaleziona próba kliniczna stanowiła wieloośrodkowe (85 ośrodków w 13 krajach), podwójnie zaslepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych. Populację włączoną do badania CHAMPION MG stanowili dorośli pacjenci ( $\geq 18$  lat) z masą ciała  $\geq 40$  kg oraz zdiagnozowaną miastenią uogólnioną ( $\geq 6$  miesięcy przez skринingiem), spełniający następujące (główne) kryteria włączenia:

- Dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR),
- Klasa II – IV w klasyfikacji klinicznej MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical*),
- Całkowity wynik w skali MG-ADL  $\geq 6$  pkt.,
- Wykonanie szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (*Neisseria meningitidis*) w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęciem leczenia; zapobiegawcze stosowanie antybiotyków do 2 tygodni po szczepieniu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie rawulizumabem, w okresie krótszym niż 2 tygodnie po otrzymaniu szczepionki meningokokowej;

- Pacjenci otrzymujący leczenie którymkolwiek z poniższych leków, mogli kontynuować terapię pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki przed datą wizyty przesiewowej, w okresach czasu określonych poniżej:
  - Azatiopryna: leczenie azatiopryną przez 6 miesięcy (180 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 2 miesiące (60 dni);
  - Terapie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapies*, IST) tj. mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus lub cyklofosfamid: terapia z zastosowaniem IST przez 3 miesiące (90 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 1 miesiąc (30 dni);
  - Glikokortykosteroidy doustne (GSK): stabilna dawka przez co najmniej 4 tygodnie (28 dni);
  - Inhibitor cholinesterazy: stabilna dawka podczas wizyty przesiewowej przez co najmniej 2 tygodnie (14 dni).

Kluczowe kryteria wyłączenia obejmowały natomiast:

- Jakikolwiek aktywny lub nieleczonego grasiczak; rak grasicy lub inny nowotwór złośliwy grasicy, chyba że został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez 25 lat przed badaniem przesiewowym;
- Tymektomia w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
- Zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie.
- Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. eculizumab),
- Pacjentki, które planują zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego CHAMPION MG zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Mając jednak na uwadze fakt, że do badania włączano pacjentów II-IV klasy MGFA, którzy w ciągu ostatnich dwóch lat byli leczeni co najmniej jedną terapią immunosupresyjną (95% populacji w badaniu) można założyć, iż powyższe kryterium zostało spełnione.

Zgodnie z ww. kryteriami włączenia wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania mogli kontynuować przyjmowanie terapii standardowej (SoC). W okresie wyjściowym, 90% pacjentów stosowało co najmniej jedną terapię immunosupresyjną (IST), a prawie połowa chorych (47%) stosowała wcześniej 22 terapie immunosupresyjne (IST). Leczenie glikokortykosteroidami uprzednio stosowało 69% pacjentów.

Szczegółowa charakterystyka pacjentów w zakresie wcześniej stosowanego leczenia IST (zarówno w okresie wyjściowym, jak i w ciągu ostatnich dwóch lat) oraz zarządzania chorobą w przypadku pogorszenia gMG przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa\* pacjentów w zakresie stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [31]

Terapia	RAV+SoC [N=86]	PLC+SoC [N=89]	łącznie [N=175]
Brak stosowania terapii IST	10 (12)	8 (9)	18 (10)
Stosowanie jakiegokolwiek terapii IST:	76 (88)	81 (91)	157 (90)
• Glikokortykosteroidy (GSK)	56 (65)	63 (73)	121 (69)
• Azatiopryna	18 (21)	22 (25)	40 (23)
• Mykofenolan mofetylu	24 (28)	24 (27)	48 (27)
• Cyklosporyna	6 (7)	4 (4)	10 (6)

Terapia	RAV+SoC [N=86]	PLC+SoC [N=89]	łącznie [N=175]
• Takrolimus	8 (9)	12 (13)	20 (11)
• Metotreksat	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Stosowanie wcześniej 1 terapii IST:	40 (47)	34 (38)	74 (42)
• Glikokortykosteroidy	20 (23)	18 (20)	38 (22)
• Inne terapie IST	20 (23)	16 (18)	36 (21)
Stosowanie wcześniej 2 terapii IST <sup>a</sup> :	36 (42)	47 (53)	83 (47)
GKS + azatiopryna	12 (14)	13 (15)	25 (14)
GKS + mykofenolan mofetylu	12 (14)	20 (22)	32 (18)
GKS + cyklosporyna	5 (6)	3 (3)	8 (5)
GKS + takrolimus	7 (8)	10 (11)	17 (10)
GKS + metotreksat	0 (0)	1 (1)	1 (1)

<sup>a</sup> Żaden pacjent nie otrzymywał więcej niż dwóch terapii immunosupresyjnych; IST – terapia immunosupresyjna; <sup>b</sup> Okres wyjściowy odnosi się do dnia 1. przed przyjęciem pierwszej dawki leku

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów w zakresie wcześniejszego (tj. 2 lata przed skryningiem do okresu wyjściowego badania<sup>a</sup>) stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [31]

Terapia	RAV+SoC [N=86]	PLC+SoC [N=89]	łącznie [N=175]
Brak stosowania terapii IST	5 (6)	4 (4)	9 (5)
Stosowanie jakiejkolwiek terapii IST:	81 (94)	85 (96)	166 (95)
• Glikokortykosteroidy (GKS)	62 (72)	72 (81)	134 (77)
• Azatiopryna	23 (27)	31 (35)	54 (31)
• Mykofenolan mofetylu	29 (34)	29 (33)	58 (33)
• Cyklosporyna	7 (8)	5 (6)	12 (7)
• Takrolimus	9 (10)	15 (17)	24 (14)
• Metotreksat	2 (2)	1 (1)	3 (2)
• Cyklofosfamid	1 (1)	1 (1)	2 (1)
• Rytuksymab	6 (7)	5 (6)	11 (6)
• Inne <sup>b</sup>	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Stosowanie wcześniej 2 terapii IST:	41 (48)	48 (54)	89 (51)
• GKS + azatiopryna	12 (14)	16 (18)	28 (16)
• GKS + mykofenolan mofetylu	16 (19)	19 (21)	35 (20)
• GKS + cyklosporyna	4 (5)	2 (2)	6 (3)
• GKS + takrolimus	3 (6)	9 (10)	14 (8)
• Inne połączenie 2 IST	4 (5)	2 (2)	6 (3)
Stosowanie wcześniej 3 terapii IST <sup>b</sup> :	9 (10)	13 (15)	22 (13)
• GKS + azatiopryna + mykofenolan mofetylu	1 (1)	4 (4)	5 (3)
• GKS + azatiopryna + cyklosporyna	1 (1)	1 (1)	2 (1)
• GKS + azatiopryna + takrolimus	1 (1)	1 (1)	2 (1)
• GKS + azatiopryna + metotreksat	0 (0)	1 (1)	1 (1)
• GKS + mykofenolan mofetylu + takrolimus	1 (1)	2 (2)	3 (2)
• GKS + cyklosporyna + takrolimus	0 (0)	1 (1)	1 (1)
• GKS + cyklosporyna + metotreksat	1 (1)	0 (0)	1 (1)
• Inne połączenie 3 IST	4 (5)	3 (3)	7 (4)

<sup>a</sup> Nipotalimab (badanie kliniczne); <sup>b</sup> Okres wyjściowy odnosi się do dnia 1. przed przyjęciem pierwszej dawki leku

Tabela 8. Wcześniejsza historia pacjentów oraz leczenie gMG [31]

Terapia	RAV+SoC (N=86)	PLC+SoC (N=89)	łącznie (N=175)
Jednakowik wcześniejsza intubacja od momentu rozpoznania (MGFA klasy V)	8 (9)	9 (10)	17 (10)
Zastosowanie respiratora w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym	17 (20)	13 (15)	30 (17)
Przebyte zaostrzenia MG w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym	52 (60)	53 (60)	105 (60)
Przełom miasteniczny w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym	21 (24)	17 (19)	38 (22)
Jednakowik zastosowanie wymiany osocza lub plazmaferezy w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym	15 (17)	19 (21)	34 (19)
Jednakowik zastosowanie IVIg w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym	36 (42)	40 (45)	76 (43)

\* Dokumentacja zaostrzeń i przełomów MG przed udziałem w badaniu pochodziła z dokumentacji medycznej pacjentów – badacze mogli stosować inne definicje niż te stosowane w badaniu; IVIg – dożylny immunoglobulin

Większość (97%) pacjentów włączonych do badania była leczona co najmniej jednym lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami immunoglobulin w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem do badania.

Mając na uwadze powyższe tabele można stwierdzić, iż populacja pacjentów włączona do badania CHAMPION MG była leczona co najmniej jedną terapią immunosupresyjną w ciągu ostatnich 2 lat, aż 60% doświadczyła zaostrzenia choroby oraz 22% przełomu miastenicznego (w dowolnym momencie przed skriningiem). Leki ratunkowe w postaci dożylnych immunoglobulin stosowało 43% pacjentów, a 19% wymianę osocza/plazmaferezę.

Ogółem w badaniu uczestniczyło 175 dorosłych pacjentów z gMG. Na podstawie informacji zawartych w badaniu CHAMPION MG można wnioskować o podobieństwie badanych grup (RAV+SoC vs PLC+SoC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. łącznie w badaniu 51% pacjentów stanowiły kobiety ze średnią masą ciała wynoszącą 91 kg, przy czym ponad połowa (54%) ważyła od 60 kg do 100 kg. Średnia wieku pacjentów w badaniu (w momencie otrzymania pierwszej dawki leku) wyniosła 56 lat, natomiast 46 lat w momencie postawienia diagnozy gMG. Czas trwania miastonii od rozpoznania wynosił około 10 lat (z medianą 6,5 lat; zakresem: 0,5-39,5 lat), a średnia wyjściowa wartość MG-ADL wynosiła 9,0 pkt., zaś QMG wynosiła 14,7 pkt. Większość włączonych do badania pacjentów miała II-III stopień zaawansowania klinicznego wg MGFA (tj. osłabienie łagodne do umiarkowanego), natomiast 6% pacjentów klasę IV (ciężkie osłabienie). W badaniu nie uczestniczyli natomiast pacjenci z gMG klasy V wg MGFA.

Badanie CHAMPION MG zostało przeprowadzone w czasie pandemii Covid-19; w związku z tym niektóre aktywności związane z prowadzeniem badania zostały zmodyfikowane względem protokołu – wdrożono strategię, aby móc kontynuować leczenie podtrzymujące w czasie badania, zapewniając przy tym bezpieczeństwo pacjentów.

### 4.3. Charakterystyka interwencji

Włączone badanie CHAMPION MG miało przebieg 2-etapowy (wykres poniżej) z 2-4. tygodniową fazą okresu skriningu poprzedzającą proces randomizacji.

Pierwsza faza (RCT) stanowiła 26-tygodniowy okres leczenia, podczas którego pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: 86 pacjentów do grupy rawulizumabu (RAV+SoC) oraz 89 pacjentów do grupy placebo (PLC+SoC). Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *Interactive Response Technology*) ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna, Europa, Azja-Pacyfik, Japonia). Schemat zastosowanego leczenia wyglądał następująco:

- Rawulizumab w postaci infuzji dożyłnej (IV): dawka nasycająca (dzień 1), a następnie dawka podtrzymująca (dzień 15). Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg) w oparciu o masę ciała pacjenta.
- Placebo (PLC) podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (rawulizumab).

Zalecany schemat dawkowania ocenianej interwencji obejmuje zatem podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących, przy czym podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Szczegóły dawkowania wg masy ciała przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą

Zakres masy ciała [kg]	Dawka nasycająca [mg]	Dawka podtrzymująca [mg] <sup>a</sup>	Odstęp między dawkami
od ≥40 do <60	2400	3000	Co 8 tygodni
od ≥60 do <100	2700	3300	Co 8 tygodni
≥100	3000	3600	Co 8 tygodni

<sup>a</sup> Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Dodatkowo, wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania mogli kontynuować przyjmowanie terapii standardowej (SoC) obejmującej:

- Inhibitory acetylocholinoesterazy,
- Glikosteroidy (GKS),
- Niesteroidową terapię immunosupresyjną tj.: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus lub cyklofosfamid,
- Dozwolone było również zastosowanie leków ratunkowych, w tym: wysokich dawek GKS, zabiegów wymiany osocza/ plazmaferezy lub podawania dożylnych immunoglobulin (IVIg) w przypadku pogorszenia klinicznego.

Powyższe zapisy w zakresie możliwości zastosowania terapii standardowej są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris®, zgodnie z którą rawulizumabu jest stosowany jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia [13]. Podczas 26-tygodniowego badania CHAMPION MG w grupie ocenianej interwencji 99% stosowało leczenia towarzyszące (SOC): 72 pacjentów (84%) inhibitory acetylocholinoesterazy, 57 pacjentów (66%) glikokortykosteroidy oraz 56 pacjentów (65%) niesteroidowe leki immunosupresyjne [32].

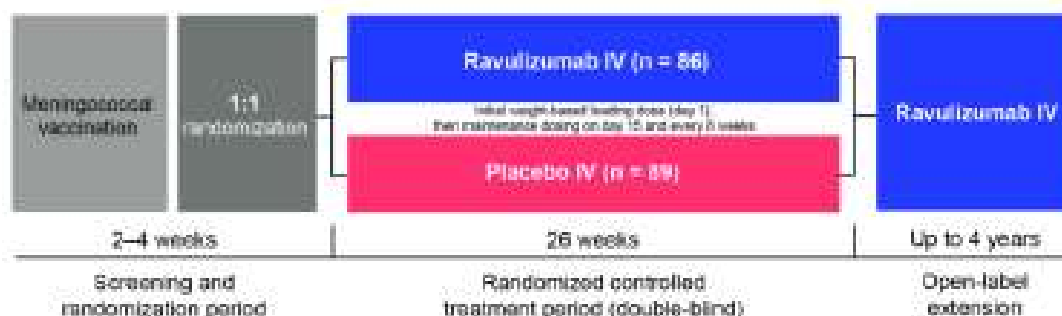
Podsumowując, dawkowanie rawulizumabu zastosowane w badaniu CHAMPION MG jest zgodne z ChPL Ultomiris®.

Kolejnym etapem badania jest faza extension trwająca do 4 lat, w której wszyscy pacjenci po zakończeniu leczenia w fazie RCT, mogli przejść do otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego otrzymywali rawulizumab. Wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT)

przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej Maisel 2023 [41], natomiast wyniki końcowe obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) przedstawiono w postaci materiałów konferencyjnych: Vu 2024 [45]. Długoterminowe wyniki efektywności klinicznej RAV+SoC przedstawiono w rozdziale 5.

Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu CHAMPION MG wynika z samej jednostki chorobowej oraz jej przewlekłego charakteru. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania CHAMPION MG [31]



#### 4.4. Metodyka badania

Włączone badanie zostało opisane jako próba randomizowana ze stratyfikacją, przeprowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia obejmującego pacjentów, lekarzy (badaczy, personel ośrodka) oraz przedstawicieli sponsora. Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji IRT (ang. *interactive response technology*), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.

A zatem, badanie kliniczne CHAMPION MG to odpowiednio liczebne (mając na uwadze rzadki charakter choroby jaką jest gMG), poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe (85 ośrodków), prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Pod względem metodologicznym badanie CHAMPION MG reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi rawulizumabu nad placebo w odniesieniu do średniej zmiany łącznej liczby punktów w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej.

W ocenie wszystkich analizowanych parametrów skuteczności (MG-ADL, QMG, MG-QoL, Neuro-QoL-Fatigue) oraz bezpieczeństwa została zachowana analiza ITT (N=175). Wyniki dla 26-tygodniowego leczenia pochodzące z fazy RCT odznaczają się najwyższą wiarygodnością.

#### 4.5. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji, co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu (RAV+SoC) we wnioskowanej populacji odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (CHAMPION MG) zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.



Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego CHAMPION MG włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.3).

#### 4.6. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Ocena czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*):
  - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych (1-rzędowy punkt końcowy badania).
  - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 3 punkty w łącznej punktacji skali MG-ADL (redukcja o  $\geq 3$  pkt.) w 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.
  - ✓ Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie w skali MG-ADL (redukcja o  $\geq 2$  pkt.,  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 5$  pkt. oraz  $\geq 6$  pkt.).
- Ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w ilościowej skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*):
  - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych.
  - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali QMG zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 5 punkty w łącznej punktacji skali QMG (redukcja o  $\geq 5$  pkt.) po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.
  - ✓ Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg skali QMG ( $\geq 3$  pkt.,  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 6$  pkt.,  $\geq 7$  pkt. oraz  $\geq 8$  pkt.).
- Ocena jakości życia przedstawiona jako średnia zmiana liczby punktów w 26. tyg. względem wartości wyjściowych przy użyciu następujących kwestionariuszy:
  - ✓ 15-punktowego zrewidowanego kwestionariusza MG-QoL 15r (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*).
  - ✓ *Neuro-QoL-Fatigue* w zakresie objawów neurologicznych – zmęczenie (ang. *Neurological Quality of Life Fatigue*).
- Ocena pogorszenia stanu klinicznego i zastosowania leczenia ratunkowego, zdefiniowane jako liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano:
  - ✓ Pogorszenie stanu klinicznego ogółem.
  - ✓ Przełom miasteniczny.
  - ✓ Istotne pogorszenie objawów choroby (ang. *significant symptomatic worsening*).
  - ✓ Zastosowanie terapii ratunkowej: ogółem, w sytuacji zagrożenia życia pacjentów, w podziale na rodzaj zastosowanego leczenia tj. wysokie dawki glikokortykosteroidów (GKS), wymiana osocza/plazmaferesa oraz immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg).
- Zastosowanie terapii immunosupresyjnej jako leczenia współtowarzyszącego podczas 26 tyg. okresu obserwacji (ang. *concomitant immunosuppressant therapies*).

- Ocena immunogenności, tzn. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko rawulizumabowi (ang. anti-drug antibodies; ADA).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 8.3). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3, odstąpiono od przedstawienia analizowanych w badaniu (tj. publikacji Wu 2023 [32]) punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.

Ocenę efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ (populacja ITT) przeprowadzono dla 26-tygodniowego okresu leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu CHAMPION MG była ocena wykonywania czynności dnia codziennego w przebiegu miastonii wg skali MG-ADL, przedstawiona w postaci średniej zmiany łącznej liczby punktów wg MG-ADL w 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej.

W ocenie wszystkich analizowanych parametrów skuteczności (MG-ADL, QMG, MG-QoL-15r, Neuro-QoL-Fatigue) została zachowana analiza ITT – wyniki przedstawiono dla populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (N=175). Autorzy badania wskazują, że ocena skuteczności została przedstawiona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z randomizacją. Warto jednak zauważyć, iż populacja FAS jest w tym przypadku równa populacji ITT.

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono dane dla:

- 86 pacjentów stosujących rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC),
- 89 pacjentów stosujących placebo łącznie z terapią standardową (PLC+SoC).

Długość zastosowanego okresu leczenia wynosi 26 tygodni.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+Soc vs PLC+Soc (CHAMPION MG) [31] – dane ciągłe (Ś. średnie zmiłany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT

Punkt końcowy	Badanie (brójka)	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+Soc vs PLC+Soc*		
					Średnia zmiłana LSM (SE) <sup>b</sup>	Różnica średnich zmiłan (95% CI)	Wartość p
Ocena czynności dnia codziennego w miesiącach w skali MG-ADL	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
			PLC+Soc	89	-1,4 (0,37)		
Ocena zmiany w skali klinicznych objawów migreny w skali QMG	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
			PLC+Soc	89	-0,8 (0,45)		
Ocena jakości życia w miesiącach ogólnym MG – QOLIS <sup>c</sup>	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	-3,3 (0,71)	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
			PLC+Soc	89	-1,6 (0,70)		
Ocena objawów neurologicznych wg Meuxo-Qol - Frontier – zmniejszenie	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	-7,0 (1,92)	-2,2 (-4,9; 2,6)	NS <sup>d</sup>
			PLC+Soc	89	-4,8 (1,87)		

\* Wartości raportowane przez autorów badania; NSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); ITT – Ocena została opierana na modelu efektywnej miary z powtarzany mi pomiarami (ang. mixed model for repeated measures analysis of variance) uwzględniając następujące czynniki: grupa leczenia, stały wyłączenia pacjentów ze względu na niepełną ocenę skuteczności, wyłączenia pacjentów w porównaniach stałych, zmiany kontrolne. Jeśli leczenie podane jako ratunek pomógłby w wyliczeniu i placebo z 95% prawdopodobieństwa (CI) z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów (NSM); NS – nie raportowano; \* Punkt końcowy nie był formalnie testowany pod względem istotności statystycznej, w CRR, podano norm trafność wartości p=0,3734

[REDACTED]

Tabela 12. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+Soc vs PLC+Soc (CHAMPION MG) [31] – dane dyktometryczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) [31, 32]

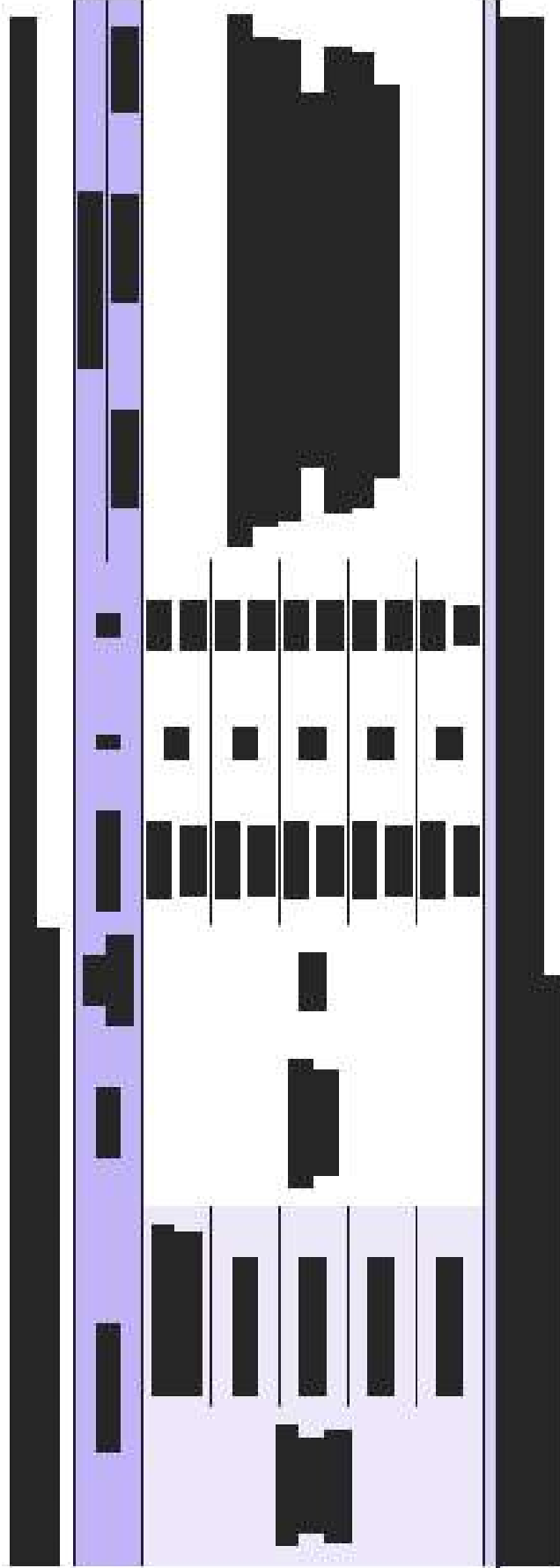
Funkcja końcowa	Badanie	Odniesienie obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RAV+Soc vs PLC+Soc		Wartość p*
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	
Odpowiedź kliniczna (poprawa ≥ 3 pkt.)			RAV+Soc	86	49* (56,7)	2,60 (1,41; 4,81)	5 (3; 32)	0,002
			PLC+Soc	89	30* (34,1)			
			RAV+Soc	86	53* (63,9)			
			PLC+Soc	89	47* (53,0)			
Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL <sup>1</sup>	CHAMPION MG (IV 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	37* (42,5)	2,30 (1,21; 4,38)	6 (4; 24)	0,011
			PLC+Soc	89	22* (24,7)			
			RAV+Soc	86	27* (31,6)			
			PLC+Soc	89	13* (15,0)			
Odpowiedź na leczenie wg skali OMG <sup>2</sup>	CHAMPION MG (IV 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	30* (32,9)	3,55 (1,42; 8,91)	7 (4; 22)	0,007
			PLC+Soc	89	7* (7,8)			
			RAV+Soc	86	26* (30,0)			
			PLC+Soc	89	10* (11,3)			
Odpowiedź na leczenie wg skali OMG <sup>2</sup>	CHAMPION MG (IV 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	39* (44,8)	2,53 (1,33; 4,80)	5 (3; 36)	0,005
			PLC+Soc	89	22* (24,2)			
			RAV+Soc	86	31* (36,0)			
			PLC+Soc	89	15* (16,8)			
Odpowiedź na leczenie wg skali OMG <sup>2</sup>	CHAMPION MG (IV 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	17* (20,0)	4,14 (1,45; 11,79)	8 (5; 24)	0,008
			PLC+Soc	89	5* (5,6)			
			RAV+Soc	86	13* (15,2)			
			PLC+Soc	89	3* (3,5)			
Odpowiedź na leczenie wg skali OMG <sup>2</sup>	CHAMPION MG (IV 2022)	26 tyg.	RAV+Soc	86	12* (14,4)	7,05 (1,53; 32,54)	9 (5; 28)	0,012
			PLC+Soc	89	2* (2,5)			

Punkt końcowy	Biodostępność	Okres obserwacji	Intensywność	N	n (%)	RAV+Soc vs PLC+Soc	
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)†
Poprawzenie stanu klinicznego ogólnym	CHAMPION MG (1w 2022)	26 tyg	RAV+Soc	86	8 (9)	0,51 (0,20; 1,26)	-
			PLC+Soc	89	15 (17)		
Problem miastyczności	CHAMPION MG (1w 2022)	26 tyg	RAV+Soc	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	-
			PLC+Soc	89	1 (1)		
Inne pogorszenie objawów choroby	CHAMPION MG (1w 2022)	26 tyg	RAV+Soc	86	1 (1)	0,20 (0,02; 1,73)	-
			PLC+Soc	89	5 (6)		
Zastosowanie terapii returnowej ogólnem	CHAMPION MG (1w 2022)	26 tyg	RAV+Soc	86	8 (9)	0,55 (0,22; 1,39)	-
			PLC+Soc	89	14 (16)		
Zastosowanie terapii returnowej (zapobiegła hydia)	CHAMPION MG (1w 2022)	26 tyg	RAV+Soc	86	7 (8)	0,57 (0,21; 1,52)	-
			PLC+Soc	89	12 (13)		
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							
-----							



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych. † Spunktowano ocenę czynności dnia codziennego w miastyni MG-A DL punkcją 0 (w normie) – 24 (bardzo poważny), redukcja punktów oznacza poprawę awg. † Redukcja skala ocenę na skali klinicznych od 0 do 3 oznacza poprawę (0 – brak poprawy); redukcja punktów oznacza poprawę.



#### 4.6.1. Ocena czynności dnia codziennego w miastenii wg skali MG-ADL

W badaniu CHAMPION MG analizowano skuteczność kliniczną rawulizumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (RAV+SoC), względem pacjentów stosujących placebo wraz z terapią standardową (PLC+SoC) w zakresie wpływu choroby na możliwość wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki).

Zakres punktów w ramach każdej domeny wynosi od 0 do 3, gdzie wartość 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, natomiast wartość 3 poważne trudności/lub niemożność wykonywania codziennych aktywności. Całkowita liczba punktów wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższa liczba punktów uzyskana w skali MG-ADL, tym poważniejsze objawy choroby. Zmniejszenie liczby punktów (redukcja) oznacza poprawę. Redukcja liczby punktów w niniejszej skali oznacza poprawę stanu klinicznego pacjentów. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; *minimal clinically important difference*) w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego przez pacjentów w skali MG-ADL wynosi 2 punkty. Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej (ITT), jak i

##### 4.6.1.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL

Podczas analizowanego okresu obserwacji w obu analizowanych grupach terapeutycznych (RAV+SoC vs PLC+SoC) obserwowano redukcję liczby punktów w skali MG-ADL w 26. tyg. leczenia, względem wartości wyjściowych, zarówno dla populacji ogólnej badania (-3,1 pkt. w grupie RAV+SoC vs -1,4 pkt. w grupie PLC+SoC).

Wśród pacjentów stosujących rawulizumabu odnotowana ponad 2-krotnie większą redukcję liczby punktów w skali MG-ADL, względem grupy kontrolnej (PLC+SoC) dla populacji ITT,

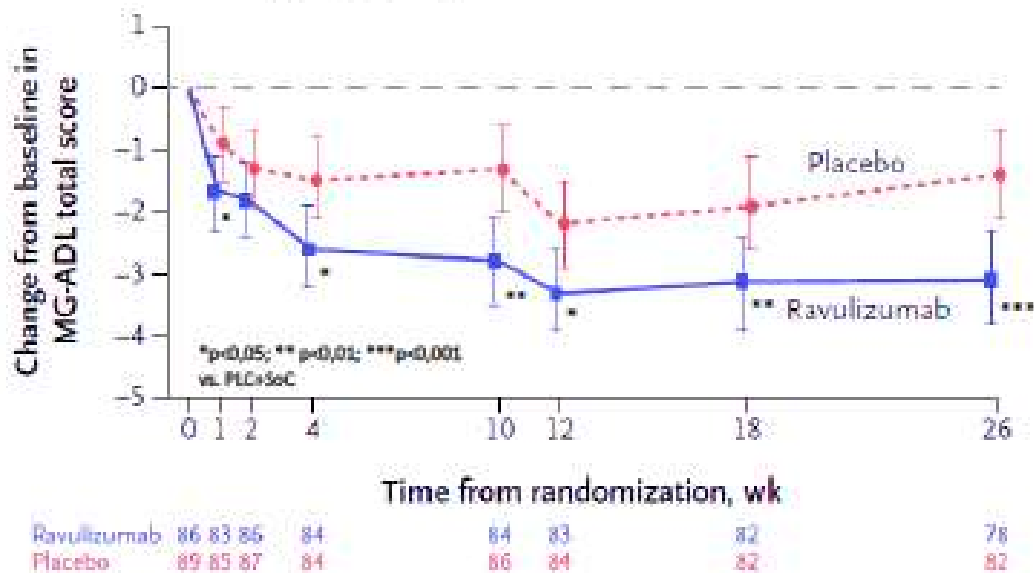
Należy także zauważyć, że obserwowana zmiana (o 3,1 pkt. dla ITT

w grupie pacjentów leczonych rawulizumabem to zmiana istotna klinicznie.

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 2. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31, 36] – populacji ogólna (ITT)

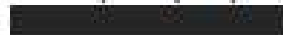


Na podstawie wyników dla populacji ITT można wskazać, że statystycznie istotną poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej zaobserwowano już po 1 tygodniu leczenia RAV+SoC ( $p < 0,05$ ); poprawa utrzymywała się, aż do 26. tygodnia ( $p < 0,001$ ). Obliczona przez autorów badania CHAMPION MG różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali MG-ADL w 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC ( $p = 0,0009$ ).



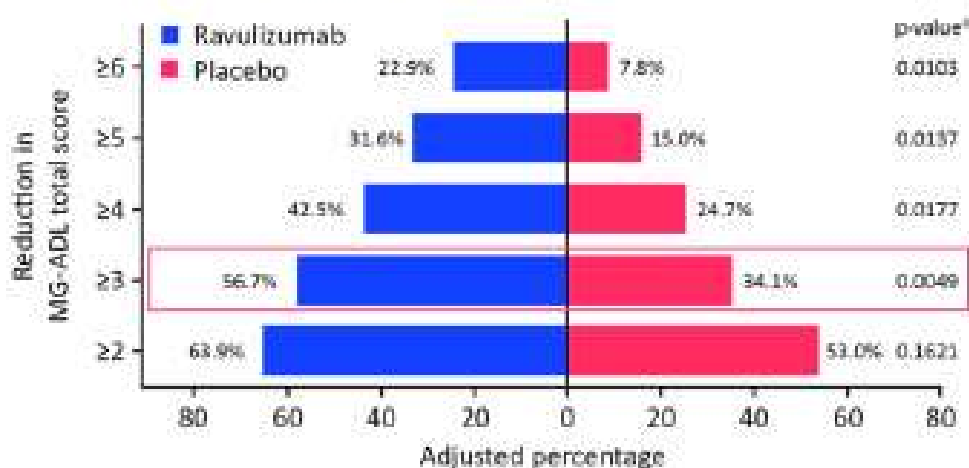
#### 4.6.1.2. Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL

W badaniu CHAMPION MG analizowano częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie w skali MG-ADL z uwzględnieniem klinicznej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej, jako liczby i odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę (redukcję) o  $\geq 3$  pkt. względem wartości początkowych w zakresie możliwości wykonywania codziennych aktywności podczas 26-tygodniowego okresu terapii. Ponadto, przedstawione zostały również odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę (redukcję liczby punktów) wg MG-ADL o:  $\geq 2$  pkt.,  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 5$  pkt. oraz  $\geq 6$  pkt. Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej (ITT),

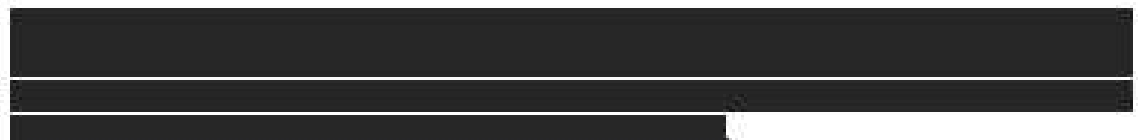


Odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (w tym odpowiedzi klinicznej) podczas 26 tyg. okresu obserwacji dla obu analizowanych populacji przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 4. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31] – populacja ogółem (ITT)



\*Wartość p dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC



#### Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL

Dla populacji ITT odpowiedź kliniczną MG-ADL odnotowano, aż u 56,6% pacjentów leczonych rawulizumabem, w porównaniu do 34,1% z grupy placebo (wynik jest istotny statystycznie).



Obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL (populacja ITT) wynosi 2,60 (95% CI: 1,41; 4,81), co oznacza, że szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie RAV+SoC jest 2,6 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych rawulizumabem ( $p=0,002$ ). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 12), co oznacza, iż lecząc 5 dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku klinicznej odpowiedzi na leczenie w skali MG-ADL.

#### Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL

Zastosowanie terapii rawulizumabem (RAV+SoC) w populacji ogólnej badania CHAMPION MG stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą opcję terapeutyczną względem terapii PLC+SoC w zakresie poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL definiowanej jako:

- Poprawa o  $\geq 4$  pkt. wg MG-ADL: 42,5% vs 24,7% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=2,30; 95% CI: 1,12; 4,38;  $p=0,011$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 4$  pkt. wg MG-ADL w grupie pacjentów leczonych RAV+SoC jest ponad 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 24), a zatem lecząc 6 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy MG-ADL o  $\geq 4$  pkt.;
- Poprawa o  $\geq 5$  pkt. wg MG-ADL: 31,6% vs 15,0% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=2,68; 95% CI: 1,27; 5,63;  $p=0,0102$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 5$  pkt. wg MG-ADL w grupie pacjentów leczonych RAV+SoC jest 2,68 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 24), a zatem lecząc 6 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy MG-ADL o  $\geq 5$  pkt.;
- Poprawa o  $\geq 6$  pkt. wg MG-ADL: 22,9% vs 7,8% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=3,55; 95% CI: 1,42; 8,91;  $p=0,007$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 6$  pkt. wg MG-ADL w grupie pacjentów leczonych RAV+SoC jest ponad 3,5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 22), a zatem lecząc 7 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy MG-ADL o  $\geq 6$  pkt.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano jedynie istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia poprawy MG-ADL o  $\geq 2$  pkt. [OR=1,59 (95% CI: 0,87; 2,91);  $p=0,136$ ]. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych RAV+SoC.



Opierając się na wykonanych analizach statystycznych dla 26-tygodniowego okresu leczenia można wnioskować, iż terapia RAV+SoC jest skuteczniejsza niż PLC+SoC w uzyskaniu przez pacjentów poprawy wykonywania czynności dnia codziennego określonych skalą MG-ADL, zarówno



#### 4.6.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastenii w skali QMG

W badaniu CHAMPION MG analizowano ilościową ocenę nasilenia klinicznych objawów miastenii wg skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*) z uwzględnieniem 13 obszarów ciała w obrębie: oczu (2 pozycja), twarzy (1 pozycja), objawów opuszkowych (2 pozycje), motoryki dużej/całe ciało (6 pozycji), osiowej (1 pozycja) oraz funkcji oddechowych (1 pozycja).

Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzana została przez lekarza. Nasilenie objawów klasyfikowano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak nasilenia

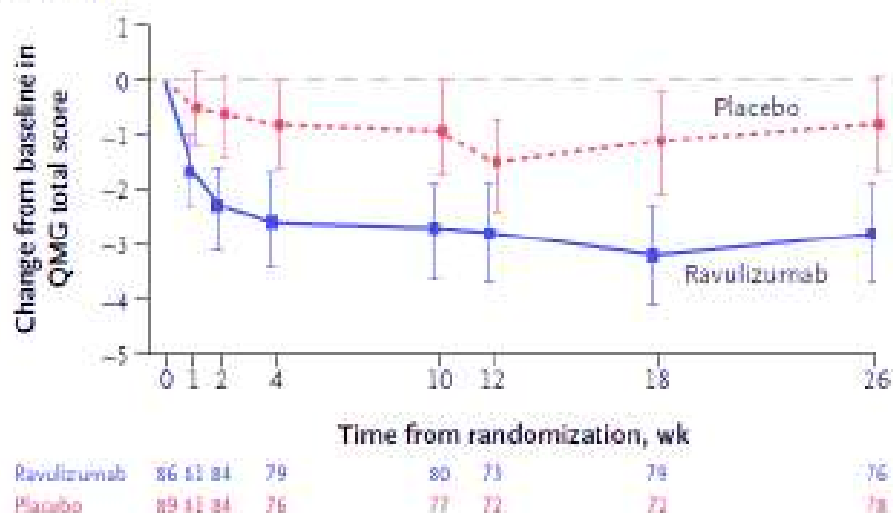
(ang. none), natomiast 3 (ang. severe) wskazują na poważne nasileniu objawów choroby. Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; *minimal clinically important difference*) w skali QMG wynosi 3 punkty.

#### 4.6.2.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG

Podczas analizowanego okresu leczenia (26 tyg.) w obu ramionach terapeutycznych (RAV+SoC vs PLC+SoC) obserwowano redukcję liczby punktów w skali QMG. W grupie ocenianej interwencji (RAV+SoC) uzyskano jednak istotnie większą redukcję liczby punktów wg QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowej ( $p < 0,001$ ), niż w grupie placebo (-2,8 pkt. vs -0,8 pkt.).

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]



Obliczona przez autorów badania CHAMPION MG różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali QMG po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC ( $p=0,0009$ ). Poprawę łącznej punktacji w skali QMG względem wartości wyjściowej obserwowano już po 1 tygodniu leczenia RAV+SoC.

#### 4.6.2.2. Odpowiedź na leczenie wg skali QMG

W badaniu CHAMPION MG analizowano ilościowe nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG z uwzględnieniem klinicznej odpowiedzi zdefiniowanej jako liczby i odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę (redukcję) o  $\geq 5$  pkt. wg QMG względem wartości początkowych podczas 26-tygodniowego okresu leczenia. Ponadto, przedstawione zostały również odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę (redukcję liczby punktów) wg QMG o:  $\geq 3$  pkt.,  $\geq 4$  pkt.,  $\geq 6$  pkt.,  $\geq 7$  pkt. oraz  $\geq 8$  pkt.

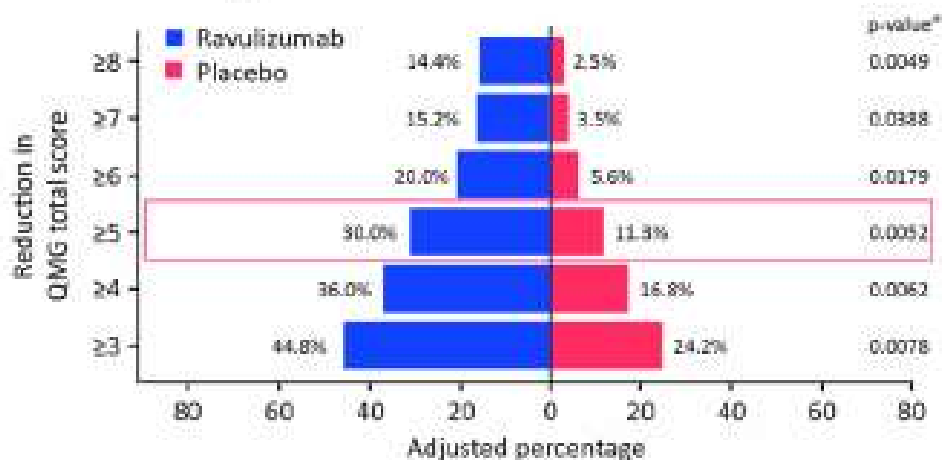
#### 4.6.2.3. Ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG

Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako  $\geq 5$  punktowa poprawa w zakresie skali QMG.

Odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg QMG (w tym odpowiedzi

klinicznej) podczas 26 tyg. okresu obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali QMG dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]



\*Wartość p dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC

W grupie leczonej RAV+SoC odnotowano wyższe względem grupy kontrolnej (PLC+SoC) odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby punktów od ≥3 pkt. do ≥8 pkt., świadczącej o poprawie stanu klinicznego pacjentów w zakresie istotnych objawów miastении ocenianych w skali QMG.

#### Odpowiedź kliniczna wg skali QMG

W grupie pacjentów leczonych RAV+SoC (populacji ITT) odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (30,0% vs 11,3%) częstość występowania odpowiedzi klinicznej wg QMG zdefiniowanej jako poprawa (redukcja) o ≥5 pkt.

są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogółem (ITT).

Obliczony iloraz szans wystąpienia tak zdefiniowanej klinicznej odpowiedzi wg QMG wynosi 3,42 (95% CI: 1,53; 7,64) co oznacza, że szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych RAV+SoC jest prawie 3,5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC (p=0,003).

Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 15), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku klinicznej odpowiedzi wg QMG.

Należy w tym miejscu podkreślić, że za minimalną klinicznie istotną różnicę (MID) w skali QMG uznaje się już zmianę 3-punktową<sup>3</sup>, którą w badaniu uzyskała prawie połowa pacjentów leczonych ravulizumabem (RAV+SoC: 44,8% vs PLC+SoC: 24,2%). Zastosowany zatem w badaniu CHAMPION MG próg punktowy uzyskania klinicznej odpowiedzi QMG był bardziej restrykcyjny niż MID wg danych literaturowe (w tym innych RCT).

<sup>3</sup> Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Brill V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve* 2014;49:661-665.

### Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg QMG

Analiza przeprowadzona w oparciu o dane z badania CHAMPION MG wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (RAV+SoC) względem grupy kontrolnej (PLC+SoC) w przypadku wszystkich analizowanych poniżej kategorii odpowiedzi wg QMG:

- **Poprawa  $\geq 3$  pkt. wg QMG:** 44,8% vs 24,2% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=2,53; 95% CI: 1,33; 4,80;  $p=0,005$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 3$  pkt. wg QMG jest ponad 2,5-razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 16), zatem lecząc 5 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG o  $\geq 3$ . Powyższa kategoria odpowiedzi na leczenie (poprawa  $\geq 3$  pkt. wg QMG) w literaturze jest uznawana za zmianę istotną klinicznie;
- **Poprawa  $\geq 4$  pkt. wg QMG:** 36,0% vs 16,8% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=2,78; 95% CI: 1,37; 5,65;  $p=0,005$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 4$  pkt. wg QMG jest 2,78-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 17), a zatem lecząc 6 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG  $\geq 4$  pkt.;
- **Poprawa  $\geq 6$  pkt. wg QMG:** 20,0% vs 5,6% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=4,14; 95% CI: 1,45; 11,79;  $p=0,008$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 6$  pkt. wg QMG jest ponad 4-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 24), zatem lecząc 8 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG o  $\geq 6$  pkt. odpowiedzi skali QMG;
- **Poprawa  $\geq 7$  pkt. wg QMG:** 15,2% vs 3,5% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=5,11; 95% CI: 1,40; 18,61;  $p=0,014$ ). Szansa wystąpienia poprawy o  $\geq 7$  pkt. wg QMG jest ponad 5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 32), a zatem lecząc 9 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG o  $\geq 6$  pkt.;
- **Poprawa  $\geq 8$  pkt. wg QMG:** 14,4% vs 2,5% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR= 7,05; 95% CI: 1,53; 32,54;  $p=0,012$ ). Szansa wystąpienia poprawy  $\geq 8$  pkt. wg QMG jest ponad 7-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 28), zatem lecząc 9 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG o  $\geq 8$  pkt.

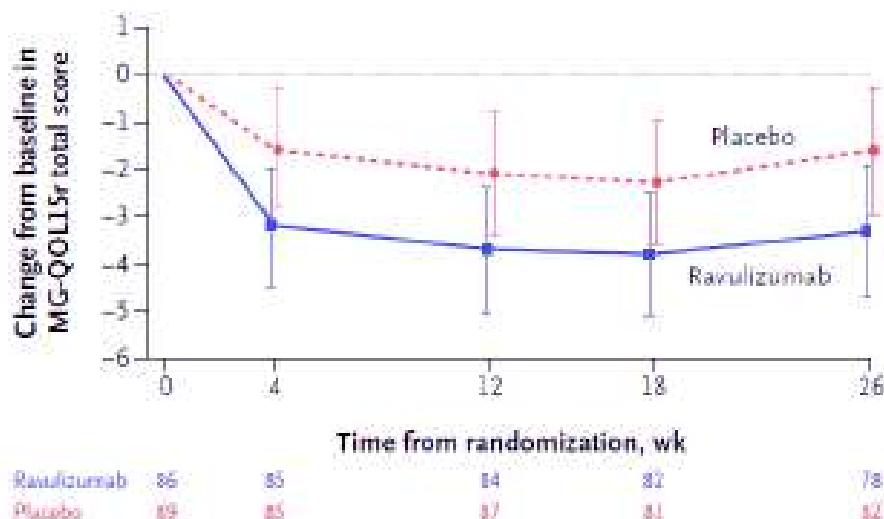
#### 4.6.3. Ocena jakości życia w miastenii (MG-QoL-15r)

Autorzy badania CHAMPION MG przedstawili ocenę jakości życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r w oparciu o 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem – podwójne widzenie, możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastenii na jakość życia pacjentów. W ramach każdej z ocenianej domeny możliwa była odpowiedź w zakresie od 0 do 2 pkt., gdzie wartość 0 oznacza brak wpływu (ang. *not at all*), 1 – nieznaczny wpływ (ang. *somewhat*), natomiast wartość 2 świadczy o bardzo dużym wpływie na jakość życia (ang. *very much*). Redukcja liczby punktów wg MG-QoL-15r odzwierciedla poprawę jakości życia.

Przeprowadzona przez autorów badania CHAMPION MG analiza statystyczna wykazała, że wśród pacjentów leczonych RAV+SoC redukcja liczby punktów oceniających jakość życia pacjentów w skali MG-QoL-15r była 2-krotnie wyższa względem osób z grupy PLC+SoC (-3,3 pkt. vs -1,6 pkt.).

Wyniki punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]



W grupie ocenianej interwencji (RAV+SoC) uzyskano większą redukcję liczby punktów wg MG-QoL-15r po 26. tyg. względem wartości wyjściowej, niż w grupie placebo (-3,3 pkt. vs -1,6 pkt.).

Obliczona przez autorów badania CHAMPION MG różnica średnich zmian (RAV+SoC vs PLC+SoC) w liczbie punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -1,7 (95% CI: -3,4; 0,1) i jest korzystna dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie uzyskała jednak progu istotności statystycznej ( $p=0,0636$ ).

Warto podkreślić, że jakości życia analizowanej populacji pacjentów była oceniana podczas pandemii Covid-19. Mogło to być czynnikiem zakłócającym wyniki jakości życia uzyskane w badaniu CHAMPION-MG, a także maskować rzeczywisty wpływ leczenia na QoL.

Autorzy badania CHAMPION-MG przeprowadzili analizę wrażliwości, w której wyłączono pacjentów (6 pacjentów z grupy rawulizumabu i 4 pacjentów z grupy placebo), którzy doświadczyli istotnego wpływu choroby Covid-19; pacjentów, którzy mieli zdarzenia niepożądane związane z Covid-19, przedwcześnie przerwali badanie z powodu Covid-19 lub byli leczeni z powodu Covid-19 lekami stosowanymi również w leczeniu MG.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości dla oceny MG-QoL-15r.

Tabela 14. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (z wyłączeniem pacjentów, którzy doświadczyli istotnego wpływu Covid-19±) [31]

Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SoC <sup>#</sup>	
				Średnia zmiana LSM (SE) <sup>†</sup>	Różnica średnich zmian (95% CI) <sup>‡</sup>
CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	-3,2 (0,70)	-1,8 (-3,6; 0,1)
		PLC+SoC	89	-1,4 (0,69)	

<sup>#</sup>Wartości raportowane przez autorów badania; <sup>†</sup>LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); <sup>‡</sup> Oszacowanie opiera się na modelu efektów mieszanych z powtarzającymi pomiarami (ang. mixed model for repeated measures analysis of variance) uwzględniającym następujące zmienne: grupa leczenia, stratyfikacja pacjentów ze względu na region geograficzny, wyjściową liczbę punktów w poszczególnych skalach, wibraty kontrolne. Efekt leczenia podano jako różnicę pomiędzy rawulizumabem i placebo z 95% przedziałami ufności (CI) z wykorzystaniem metody z metody najmniejszych kwadratów (LSM); ± Pacjenci zostali wykluczeni z analizy, jeśli podczas randomizowanego okresu badania wystąpiło u nich zdarzenie niepożądane związane z Covid-19; jeśli opuścili dwie kolejne wizyty celem przyjęcia dawki leku z powodu Covid-19; jeśli przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu Covid-19; lub jeśli byli leczeni na Covid-19 lekami stosowanymi również w leczeniu miasteni.



Przeprowadzona przez autorów badania CHAMPION MG analiza wrażliwości wykazała, że różnica średnich zmian (RAV+SoC vs PLC+SoC) w liczbie punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -1,8 (95% CI: -3,6; -0,1) i jest statystycznie istotna na korzyść pacjentów leczonych RAV+SoC.

A zatem, zastosowana analiza wrażliwości, w której uzyskano statystycznie istotną przewagę RAV+SoC nad grupą kontrolną placebo w zakresie jakości życia (wg MG-QoL-15r) wykazała, że wpływ pandemii Covid-19 mogło stanowić czynnik zakłócający wyniki jakości życia, a także maskowało rzeczywisty wpływ leczenia rawulizumabem na QoL.

#### 4.6.4. Ocena objawów neurologicznych (ang. *Neuro-QoL-Fatigue*)

W badaniu CHAMPION analizowano także jakość życia pacjentów w oparciu o ocenę objawów neurologicznych tj. zmęczenia na podstawie kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue*.

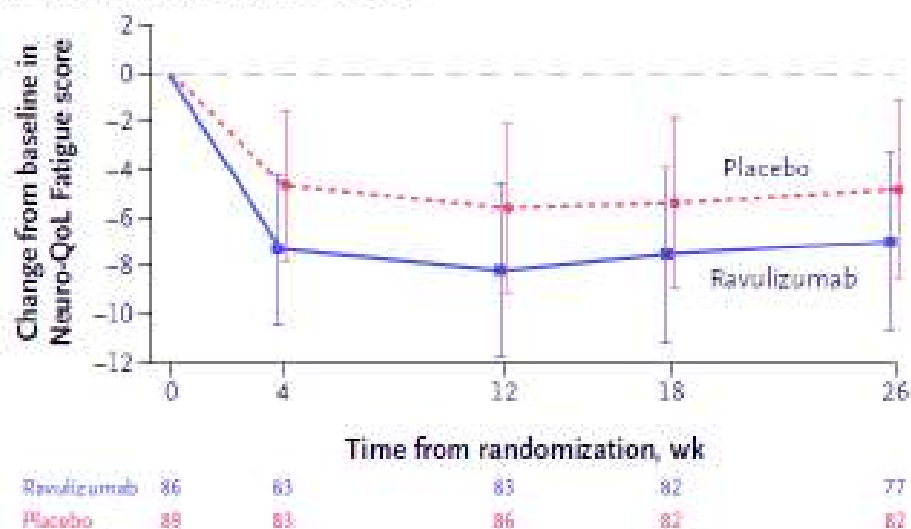
Niniejszy kwestionariusz ocenia wpływ różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w niniejszym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 5 pkt., gdzie 1 pkt. – oznacza „nigdy- brak wpływu”, natomiast wartość 5 pkt. – „zawsze”. Zakres punktów możliwych do uzyskania wynosi od 19 do 95 punktów.

Wartość minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MID; *minimal clinically important difference*) wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* nie została zdefiniowana. Redukcja liczby punktów oznacza poprawę jakości życia pacjentów w analizowanym wyżej obszarze.

Podczas całego okresu leczenia (26 tyg.) w obu ramionach terapeutycznych (RAV+SoC vs PLC+SoC) obserwowano redukcję liczby punktów wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue*. Odnotowana redukcja w liczbie punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej w ramieniu RAV+SoC była wyższe względem pacjentów stosujących PLC+SoC (-7,0 pkt. vs -4,8 pkt.).

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31].



Obliczona przez autorów badania CHAMPION MG różnica średnich zmian pomiędzy porównywanymi grupami (RAV+SoC vs PLC+SoC) w liczbie punktów wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -2,2 (95% CI: -6,9; 2,6) i jest korzystna dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie

uzyskała jednak progu istotności statystycznej ( $p=0,3734$ ). Warto podkreślić, iż niniejszy punkt końcowy nie był formalnie testowany pod względem istotności statystycznej; podano nominalną wartość  $p$ .

#### 4.6.5. Pogorszenie stanu klinicznego

Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego pacjentów ogółem podczas 26-tygodniowego okresu leczenia.

Punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie:

- przełomu miastenicznego skutkującego niewydolnością oddechową i/lub wystąpieniem poważnych objawów opuszkowych wymagających intubacji pacjentów lub opóźnienia usunięcia rurki intubacyjnej wśród pacjentów po operacji, lub
- istotne pogorszenie objawów choroby (ang. *significant symptomatic worsening*) zdefiniowano jako co najmniej 2 lub 3-punktowe pogorszenie stanu zdrowia pacjentów podczas badania, względem wartości wyjściowej w którymkolwiek z obszarów ocenianych w skali MG-ADL z wyjątkiem podwójnego widzenia oraz opadających powiek, lub
- konieczność zastosowania terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów (opinia badacza).

W grupie osób leczonych RAV+SoC odnotowano niższe względem pacjentów stosujących PLC+SoC odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego ogółem (9% vs 17%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,51 (95% CI: 0,20; 1,26) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,145$ ).

#### 4.6.6. Przełom miasteniczny

Podczas 26-tyg. okresu leczenia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu CHAMPION MG analizowano częstość występowania przełomu miastenicznego, czyli nagłego pogorszenia się stanu pacjentów poprzez narastanie ciężkich objawów miastenicznych.

Wśród osób leczonych RAV+SoC nie odnotowano przypadków wystąpienia przełomu miastenicznego, natomiast u jednego pacjenta w grupie kontrolnej (PLC+SoC) wystąpił niniejszy punkt końcowy (1%). W przypadku tego pacjenta konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej.

Obliczony iloraz szans wystąpienia przełomu miastenicznego wynosi 0,33 (95% CI: 0,01; 8,45) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,505$ ).

#### 4.6.7. Istotne pogorszenie objawów choroby

Autorzy badania CHAMPION MG analizowali także częstość występowania istotnego pogorszenia objawów choroby (ang. *significant symptomatic worsening*) podczas 26-tygodniowego okresu leczenia.

W grupie pacjentów stosujących rawulizumab częstość występowania istotnego pogorszenia objawów choroby była niższa względem osób z grupy kontrolnej (1% vs 6%).

U jednego pacjenta w grupie RAV+SoC wystąpił niniejszy punkt końcowy (1%). W przypadku tego pacjenta konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej. U 5 pacjentów w grupie kontrolnej (PLC+SoC) odnotowano istotne pogorszenie objawów choroby (6%), a u 3 spośród 5 pacjentów konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej.

Obliczony iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,20 (95% CI: 0,02; 1,73) i jest

korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC). Wynik nie osiągnął jednak progu istotności statystycznej ( $p=0,143$ ).

#### 4.6.8. Zastosowanie leczenia ratunkowego

Zarówno odsetki pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej ogółem (9% vs 16%), jak również terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów (8% vs 13%) były niższe wśród pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), niż w grupie PLC+SoC.

Obliczone ilorazy szans zastosowania terapii ratunkowej ogółem oraz terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia wynoszą odpowiednio: 0,55 (95% CI: 0,22; 1,39);  $p=0,204$  oraz 0,57 (95% CI: 0,23; 1,52);  $p=0,261$ . Wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazują jednak poziomu istotności statystycznej.

W ramach terapii ratunkowej pacjenci mogli stosować następujące terapie: wysokie dawki glikokortykosteroidów, wymianę osocza/plazmaferezę (PLEX/PP) oraz immunoglobuliny dożyłne (IVIg).

Najczęściej stosowaną terapią ratunkową wśród pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu uogólnionej miastonii były dożyłne immunoglobuliny (5,8% w grupie RAV+SoC vs 13,5% w ramieniu PLC+SoC). Obliczony iloraz szans zastosowania IVIg jako terapii ratunkowej wynosi 0,40 (95% CI: 0,13; 1,18) i jest korzystny dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazuje jednak istotności statystycznej.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości stosowania terapii ratunkowej w postaci wysokich dawek glikokortykosteroidów (1,2% vs 1,1% dla RAV+SoC vs PLC+SoC; OR= 1,04; 95% CI: 0,06; 16,82) oraz PLEX/PP (2,3% vs 1,1% dla RAV+SoC vs PLC+SoC; OR= 2,10; 95% CI: 0,19; 23,54). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

Ponadto, w publikacja *Vu 2023* [32]) przeanalizowano dane pochodzące od 86 pacjentów, którzy otrzymywali rawulizumab przez 26 tygodni (faza RCT) w kontekście ww. uzupełniającego dawkowania RAV w leczeniu podtrzymującym. Dwóch pacjentów w trakcie leczenia podtrzymującego otrzymało PLEX/PP. Oba otrzymali późniejszą suplementację (w zależności od wagi pacjentów) rawulizumabem w dawce 1800 mg w ciągu 4 godzin po podaniu plazmaferezy.

W przypadku każdej PLEX/PP, przepisana dawka uzupełniająca skutecznie równoważyła spadek stężenia rawulizumabu w surowicy, nie przekraczając jednocześnie maksymalnego zaobserwowanego stężenia rawulizumabu, które było obserwowane u tych pacjentów w innych punktach tego badania.

Pięciu pacjentów otrzymało IVIg podczas leczenia podtrzymującego. Wszyscy ci pacjenci otrzymali dodatkowo rawulizumab w dawce 600 mg cztery godziny po ukończonym ostatnim cyklu wlewu IVIg, co kompensuje zwiększony klirens rawulizumabu po leczeniu ratunkowym IVIg i utrzymane stężenia rawulizumabu powyżej progu docelowego wynoszącego 175 µg/ml.

Stężenie wolnego białka CS dopełniacza w surowicy w analizowanych próbkach pobranych przed lub po dodatkowym podaniu rawulizumabu, następującego po zastosowaniu PLEX/PP lub IVIg utrzymywało się poniżej 0,5 µg/ml (tj. utrzymujące się zahamowanie wolnej postaci białka CS w surowicy krwi).

#### 4.6.9. Zastosowanie terapii immunosupresyjnej

[REDACTED]



Warto zauważyć, że długotrwałe leczenie GKS powoduje wiele poważnych działań niepożądanych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma i jaskra, osteoporoza, złamania), a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio. A zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia rawulizumabem będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów.

#### 4.6.10. Ocena immunogenności

W badaniu CHAMPION MG (publikacja Vu 2023) analizowano dane dotyczące immunogenności, tj. odsetki pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwekowe w czasie leczenia rawulizumabem (ang. *anti-drug antibodies; ADA*).

Dane badano przy użyciu zwalidowanego elektrochemiluminescencyjnego testu wiązania ligandu z czułością 80,7 ng/ml i precyzją (współczynnik zmienności)  $\leq 16,1\%$ . Próbkę z wynikiem pozytywnym w zakresie obecności przeciwciał przeciwekowych następnie charakteryzowano pod kątem oceny miana ADA i obecności przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralising antibody, NAb*) [32]. Dane dotyczące przedstawione w badaniu CHAMPION MG oceny immunogenności przedstawiono w tabeli.

Tabela 15. Ocena immunogenności RAV+SoC (CHAMPION MG) [32]

Punkt końcowy	Wyniki oceny
Immunogenność	<p>Podczas 26-tygodniowego okresu leczenia rawulizumabem (faza RCT) u żadnego pacjenta nie zidentyfikowano występowania przeciwciał przeciwekowych (ADA). Wszystkie wyniki testów na obecność przeciwciał neutralizujących lek były negatywne.</p> <p>U 8 pacjentów (9,3%) odnotowano przejściowo obecność przeciwciał przeciwekowych, niemniej jednak po podaniu pierwszej dawki RAV oraz podczas całego okresu leczenia wynik w kierunku ADA pozostawał ujemny. Wystąpienie przeciwciał przeciwekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z farmakokinetyką oraz farmakodynamiką leku.</p>

Miana ADA były niskie i przejściowe, nie stwierdzono widocznego wpływu immunogenności na farmakokinetykę i farmakodynamikę rawulizumabu. Wszystkie wyniki testów na przeciwciała neutralizujące lek w próbkach ADA-dodatnich były ujemne.

### 4.7. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa rawulizumabu, zaczerpniętego z próby klinicznej CHAMPION MG (Vu 2022), przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events, AEs*): ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia;

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*, SAEs): ogółem, związane z leczeniem, poszczególne SAEs (w tym zgony);
- Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia 23 stopnia nasilenia (TEAEs  $\geq 3$  stopnia);
- Utrata pacjentów z badania;
- Hospitalizacja.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia, obserwowane po rozpoczęciu udziału w badaniu do 30 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki leku. Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.3).

Okres leczenia/obserwacji w rozpatrywanym randomizowanym badaniu klinicznym *CHAMPION MG* wynosił 26 tygodni. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie *EMA 2022* [33], mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25,6 tygodnia. Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) był wysoki i wynosił 96,5% w grupie RAV+SoC vs 94,4% w grupie PLC+SoC.

W ocenie wszystkich analizowanych parametrów bezpieczeństwa została zachowana analiza ITT (N=175). Autorzy badania wskazują, że ocena bezpieczeństwa została przedstawiona na populację SAS (ang. *safety analysis set*) zdefiniowana jako populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku zgodnie z przyjętym leczeniem. Warto jednak zauważyć, iż populacja SAS jest zbieżna z populacją ITT (ang. *intent-to-treat*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu podawanego z SoC (RAV+SoC) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo+SoC (PLC+SoC).

Tabela 16. Bezpieczeństwo dla podwójnego RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [31] – dane dycho tomiczne

Punkt końcowy	Badanie (fródo)	Punkt czasowy	Intencja	N	n(%)	OR (95% CI)*, p*	NIH(95% CI)*
Ogółem			RAV+SoC	86	78 (91)		
			PLC+SoC	89	77 (87)	1,52 (0,59; 3,92) p=0,387	nd
Zdarzenia niepożądane	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	29 (34)		
			PLC+SoC	89	30 (34)	1,00 (0,53; 1,87) p=0,999	nd
Przebieg do prowadzenia leczenia			RAV+SoC	86	2 (2)		
			PLC+SoC	89	3 (3)	0,68 (0,11; 4,19) p=0,680	nd
Ogółem			RAV+SoC	86	20 (23)		
			PLC+SoC	89	14 (16)	1,62 (0,76; 3,47) p=0,211	nd
Zwiększenie leczenia*			RAV+SoC	86	2 (2)		
			PLC+SoC	89	4 (4)	0,51 (0,09; 2,84) p=0,439	nd
Przebieg od czasu wystąpienia	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	1 (1)		
			PLC+SoC	89	0 (0)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,492	nd
Pogorszenie MG			RAV+SoC	86	0 (0)		
			PLC+SoC	89	3 (3)	0,14 (0,01; 2,81) p=0,199	nd
Zgony			RAV+SoC	86	2 (2)**		
			PLC+SoC	89	0 (0)	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd
AEs 1. stopnia			RAV+SoC	86	65 (76)		
			PLC+SoC	89	66 (74)	1,08 (0,54; 2,14) p=0,828	nd
Zdarzenia niepożądane wg stopnia MO CTAE	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	39 (45)		
			PLC+SoC	89	30 (34)	1,63 (0,89; 3,01) p=0,116	nd
AEs 3. stopnia			RAV+SoC	86	19 (22)		
			PLC+SoC	89	19 (22)	1,52 (0,71; 3,26)	nd

Point końcowy	Badanie (trójbła)	Point ciastowy	Intensywność	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)†
AEs 4. stopnia			PLC+SoC	89	14 (16)	p=0,284	
			RAV+SoC	86	4 (5)	4,29 (0,47; 39,21)	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,197	
AEs 5. stopnia			RAV+SoC	86	2 (2)	5,19 (0,25; 107,47)	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,287	
Ból głowy			RAV+SoC	86	16 (19)	0,66 (0,32; 1,35)	nd
			PLC+SoC	89	23 (26)	p=0,252	
			RAV+SoC	86	13 (15)	1,26 (0,53; 3,00)	nd
			PLC+SoC	89	11 (12)	p=0,597	
Nudności			RAV+SoC	86	9 (10)	1,04 (0,39; 2,76)	nd
			PLC+SoC	89	9 (10)	p=0,939	
Zawroty głowy			RAV+SoC	86	8 (9,3)	2,94 (0,75; 11,48)	nd
			PLC+SoC	89	3 (3,4)	p=0,121	
Ból pleców	CHAMPION MIG (No. 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	7 (8,1)	1,49 (0,45; 4,88)	nd
			PLC+SoC	89	5 (5,6)	p=0,512	
			RAV+SoC	86	6 (7,0)	0,88 (0,28; 2,73)	nd
			PLC+SoC	89	7 (7,9)	p=0,823	
Zmęczenie			RAV+SoC	86	5 (7,0)	1,04 (0,32; 3,35)	nd
			PLC+SoC	89	6 (6,7)	p=0,951	
Zaburzenia dróg moczowych			RAV+SoC	86	5 (5,8)	1,31 (0,34; 5,06)	nd
			PLC+SoC	89	4 (4,5)	p=0,694	
Covid-19			RAV+SoC	86	5 (5,8)	1,77 (0,41; 7,64)	nd
			PLC+SoC	89	3 (3,4)	p=0,445	

Punkt końcowy	Badanie (brójka)	Parity ciastki	Interwencja	N	n(%)	OR (95% CI) <sup>a</sup> , p <sup>b</sup>	NNT(95% CI) <sup>c</sup>	
Ból brzucha	RAV+SoC	0 (0)	RAV+SoC	86	5 (5,8)	11,86 (0,66; 213,08) p=0,093	nd	
			PLC+SoC	89	0 (0)			
	Zapalenie nosogardzieli	3 (3,5)	0 (0)	RAV+SoC	86	3 (3,5)	0,61 (0,14; 2,62) p=0,504	nd
				PLC+SoC	89	5 (5,6)		
	Gołgotka	1 (1,2)	5 (5,6)	RAV+SoC	86	1 (1,2)	0,20 (0,02; 1,73) p=0,143	nd
				PLC+SoC	89	5 (5,6)		
Reakcja zwłóknienia i infuży	0 (0)	5 (5,6)	RAV+SoC	86	0 (0)	0,09 (0,01; 1,64) p=0,103	nd	
			PLC+SoC	89	5 (5,6)			
<hr/>								
Ogółem			RAV+SoC	86	16 (19)	1,22 (0,56; 2,69) p=0,614	nd	
			PLC+SoC	89	14 (16)			
Kardiomiotopia zastoinowa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,092	nd	
			PLC+SoC	89	0 (0)			
Odwodnienie śluzówki			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd	
			PLC+SoC	89	1 (1)			
Po skończeniu AEs 28 stogów (TEAE)	CHAMPION MG (N= 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,092	nd	
			PLC+SoC	89	0 (0)			
Przebieg powikłań ostrości widzenia	0 (0)	1 (1)	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,092	nd	
			PLC+SoC	89	0 (0)			
Dysfagia	3 (3,5)	0 (0)	RAV+SoC	86	3 (3,5)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd	
			PLC+SoC	89	1 (1)			
Zapalenie jelic	0 (0)	1 (1)	RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd	
			PLC+SoC	89	1 (1)			
Nudności	3 (3,5)	1 (1)	RAV+SoC	86	3 (3,5)	3,07 (0,13; 75,06)	nd	
			PLC+SoC	89	1 (1)			



Punkt końcowy	Badanie (brójka)	Paręci ciastowy	Interwencja	N	n(%)	OR (95% CI)*, p*	NNT(95% CI)†
Astenia			PLC+SoC	89	0(0)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			RAV+SoC	86	1(1)		
			PLC+SoC	89	0(0)		
Opóźnione pogorszenie stanu zdrowia			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Niska erocowy ból w łóżku pierśsiowej			PLC+SoC	89	0(0)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			RAV+SoC	86	1(1)		
			PLC+SoC	89	0(0)		
COVID-19			RAV+SoC	86	0(0)	0,33 (0,01; 8,43) p=0,505	nd
			PLC+SoC	89	1(1)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Zapalenie tkanin błonnych (cellulitis)			RAV+SoC	86	1(1)	1,04 (0,06; 16,82) p=0,981	nd
			PLC+SoC	89	1(1)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Zapalenie uchyłków			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Gangrena			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Wirusowa zapalenie kół gólski i jeli			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Półgusiec			RAV+SoC	86	1(1)	1,04 (0,06; 16,82) p=0,981	nd
			PLC+SoC	89	1(1)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Zabrzeżeniemi overrodzeniemi skóry			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		
Infekcja (zakazenie) RSV			RAV+SoC	86	1(1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0(0)		
			RAV+SoC	86	1(1)		

Punkt końcowy	Badanie (brójka)	Próbki ciastowe	Interwencje	N	n(%)	OR (95% CI)*, p*	NNT(95% CI)†
Sepis gornicowocowa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Infekcja (zakazenie) w miejscu infekcji			RAV+SoC	86	2 (2)	2,10 (0,19; 23,54) p=0,549	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Zmniejszenie liczby limfocytów			RAV+SoC	86	1 (1)	0,51 (0,05; 5,75) p=0,587	nd
			PLC+SoC	89	2 (2)		
Cudziwno			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Dnia mozanowa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Cudziwno i terydowa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Ból stawów			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Przetrwanie leczenia międzykrytycznego			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Słabość mięśniowa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0M92	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Ogółem			RAV+SoC	86	7 (8,1)	1,23 (0,40; 3,61) p=0,725	nd
			PLC+SoC	89	6 (6,7)		
Utrata pacjentów i badania	CHAMPION MIG (Nr 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	2 (2,3)	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Wyczerpanie zgody			RAV+SoC	86	2 (2,3)	2,10 (0,19; 23,54)	nd



#### 4.7.1. Zgony

W grupie otrzymującej rawulizumab odnotowano dwa zgony: jeden z powodu Covid-19 i jeden z powodu krwotoku mózgowego. W grupie kontrolnej PLC+SoC nie zaobserwowano przypadków zgonów. Obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie (OR=5,19; 95% CI: 0,25; 107,47; p=0,287).

#### 4.7.2. Utrata pacjentów z badania

Analiza statystyczna wyników bezpieczeństwa zaczerpnięta z badania CHAMPION MG wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn wycofania pacjentów (zgony, wycofanie zgody, brak compliance, decyzja lekarza, naruszenie protokołu, zdarzenia niepożądane oraz z powodu innych przyczyn). Odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi oraz nieprzekraczające 10%. Łącznie z badania utracono 8% pacjentów objętych leczeniem rawulizumabem oraz 7% osób z grupy placebo.

#### 4.7.3. Zdarzenia niepożądane

Przeprowadzona analiza statystyczna dla wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa pochodzących z badania CHAMPION MG wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich rozpatrywanych parametrów, tj. zdarzeń niepożądanych ogółem (p=0,387), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (p=0,999), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (p=0,680), poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów), zdarzeń niepożądanych pogrupowanych wg stopnia NCI CTAE, poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (91% vs 87%) lub zdarzenia niepożądane, które badacz uznał za związane z podaną interwencją (34% vs 34%), były podobne w grupach otrzymujących rawulizumab i placebo. Nie było zauważalnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, w zakresie typów raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożdanymi były: ból głowy, którego doświadczyło 19% pacjentów otrzymujących rawulizumab i 26% w grupie placebo, biegunka występująca u 15% pacjentów w grupie ocenianej interwencji oraz 12% w grupie kontrolnej oraz nudności u 10% pacjentów w każdej z ocenianych grup.

#### 4.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (RAV+SoC vs PLC+SoC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (p=0,211), jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (p=0,439), przełomu miastenicznego (p=0,492), pogorszenia MG (p=0,199).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 23% osób leczonych rawulizumabem i 16% pacjentów z grupy placebo. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane były związane z przełomem miastenicznym/pogorszeniem MG (jeden pacjent otrzymywał rawulizumab/trzech stosowało placebo) i Covid-19 (dwóch z grupy rawulizumabu, a jeden z grupy placebo). Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane (dysfagia i zapalenie ściegien) u dwóch pacjentów z grupy rawulizumabu i cztery (zapalenie tkanki łącznej - 2 przypadki, zakażenie półpaścem i reakcja związana z infuzją) u 4 pacjentów z grupy placebo zostały sklasyfikowane przez badaczy jako powiązane z zastosowaną interwencją.

Autorzy badania wskazują ponadto, iż w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.

#### 4.7.5. Hospitalizacje

W oparciu o dane przedstawione w raporcie EMA 2022 [33] należy wskazać, iż w grupie ocenianej interwencji niższy odsetek pacjentów wymagał hospitalizacji w związku z pogorszeniem stanu zdrowia w przebiegu miastenii (3%), względem osób leczonych PLC+SoC (8%). Obliczony pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej ( $p=0,224$ ).

Podsumowując, analiza bezpieczeństwa w oparciu o wyniki randomizowanego badania CHAMPION MG wykazała, że terapię rawulizumabem cechuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Jest to terapia dobrze tolerowana przez analizowaną populację dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią oraz AChR-Ab+, a częstości obserwowanych w RAV+SoC zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) są zbliżone do wartości uzyskanych w grupie placebo.

Porównawcza analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o 26-tygodniowe wyniki badania CHAMPION MG wskazuje zatem na zbliżony profil bezpieczeństwa rawulizumabu względem placebo. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych pomiędzy RAV+SoC vs PLC+SoC.

## 5. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA RAV+SoC W LECZENIU DOROŚLYCH PACJENTÓW Z UOGÓLNIĄ MIASTENIĄ, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ AChR-Ab+ (CHAMPION OLE)

### 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano badanie *CHAMPION OLE* (ang. *open-label extension, OLE*) oceniające długoterminową efektywność kliniczną rawulizumabu stosowanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC) u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+, którzy ukończyli leczenie w randomizowanym badaniu III fazy *CHAMPION MG*.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu *CHAMPION MG* (Rozdział 4) po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść do otwartego przedłużenia badania (*CHAMPION OLE*), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat).

Wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT) badania *CHAMPION OLE* zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowej *Meisel 2023* [41], a dodatkowe dane w abstraktach konferencyjnych *Habib 2022/2023* [42, 43] oraz *Montegazza 2023* [44].

Aktualnie dostępne już są wyniki końcowe badania *CHAMPION OLE* obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) przedstawione w postaci materiałów konferencyjnych: *Vu 2024* (abstrakt oraz prezentacja) [45].

Autorzy publikacji *Meisel 2023* [41] do badania *CHAMPION OLE* analizowali długoterminową skuteczność kliniczną terapii RAV+SoC z uwzględnieniem następujących grup terapeutycznych:

- Grupa terapeutyczna: RAV+SoC → RAV+SoC z 60-tygodniowym okresem obserwacji (leczenia) uwzględniającym: randomizowany okres badania (ang. *randomized controlled period, RCP*) trwający 26 tyg. + okres *extension* trwający kolejne 34 tyg. podczas którego pacjenci kontynuowali terapię (OLE);
- Grupa terapeutyczna: PLC+SoC → RAV+SoC z 60-tygodniowym okresem obserwacji (leczenia) uwzględniającym: randomizowany okres badania (RCP) trwający 26 tyg. podczas którego pacjenci stosowali PLC+SoC + okres *extension*, gdzie pacjenci przeszli na leczenie aktywne rawulizumabem (RAV+SoC) przez kolejne 34 tygodnie badania.

Wyniki końcowe dot. długoterminowej skuteczności dot. MG-ADL oraz QMG przedstawione w prezentacji *Vu 2024* uwzględniały wskazane powyżej grupy (RAV+SoC → RAV+SoC vs PLC+SoC → RAV+SoC) dla 164 tyg. okresu obserwacji: 26 tyg. RCT + 138 tyg. OLE.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawione w publikacji *Meisel 2023* [41] uwzględniały następujące dane:

- Grupa terapeutyczna: RAV+SoC → RAV+SoC dla 60 tyg. okresu obserwacji (leczenia) uwzględniającego: randomizowany okres badania (RCP) trwający 26 tyg. + okres *extension* trwający kolejne 34 tygodnie podczas którego pacjenci kontynuowali terapię RAV+SoC;
- Grupa terapeutyczna: PLC+SoC dla 26-tygodniowego randomizowanego okresu badania (z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego utraty pacjentów z badania, w przypadku którego analizowano wyniki dla grupy PLC+SoC → RAV+SoC uwzględniającego okres *extension*: 34 tyg.).

Natomiast, wyniki końcowe dot. długoterminowej oceny bezpieczeństwa przedstawione w prezentacji *Vu 2024* uwzględniały dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę rawulizumabu w fazie RCP lub OLE (N=169 pts.) w 164-tyg. okresie obserwacji.

## 5.2. Charakterystyka populacji

Do badania *CHAMPION MG* zakwalifikowano wyjściowo 175 pacjentów (randomizowany okres badania; RCP): 86 pacjentów do grupy RAV+SoC oraz 89 pacjentów do grupy PLC+SoC. Randomizowany okres badania ukończyło łącznie 162 pacjentów, z których 161 zakwalifikowano do udziału w przedłużonym okresie badania (okres *extension*; OLE).

W ramach przedłużonego okresu badania *CHAMPION OLE* analizowano łącznie dane dla 161 dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i AChR-Ab+:

- Grupa RAV+SoC → RAV+SoC: 78 pacjentów;
- Grupa PLC+SoC → RAV+SoC: 83 pacjentów.

Porównywane grupy pacjentów są zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. Ponad połowę pacjentów stanowiły kobiety (RAV+SoC→RAV+SoC: 51,3% vs PLC+SoC→RAV+SoC: 50,6%). W grupie RAV+SoC→RAV+SoC odnotowano nieznacznie wyższą średnią wieku pacjentów względem grupy PLC+SoC→RAV+SoC (58,2 lat vs 53,6 lat) oraz wyższy odsetek osób rasy białej (78,2% vs 68,7%).

Analizowane grupy chorych są zbliżone po względem klasyfikacji nasilenia objawów choroby wg kryteriów Amerykańskiej Fundacji Miastonii (MGFA), średniej wyjściowej liczby punktów w skali MG-ADL oceniającej możliwości wykonywania codziennych aktywności przez pacjentów (9,2 pkt. vs 8,9 pkt.). Porównywane grupy terapeutyczne są również zbliżone pod względem średniej wyjściowej liczby punktów w skali QMG oceniającej nasilenie klinicznych objawów miastonii (14,8 pkt. vs 14,3 pkt.).

## 5.3. Charakterystyka interwencji

Dawkowanie oraz schemat leczenia na początku okresu *extension* (OLE) został zaprojektowany w taki sposób, aby utrzymać maskowanie próby w stosunku do pacjentów oraz badaczy, które zostało zastosowane w ramach wcześniejszego, tj. randomizowanego okresu badania. Momentem rozpoczynającym fazę *extension* było przyjęcie przez uczestniczących pacjentów dawki rawulizumabu w 26 tyg. leczenia:

- Grupa RAV+SoC→RAV+SoC: rawulizumab IV w dawce 900 mg;
- Grupa PLC+SoC→RAV+SoC: nasycająca dawka rawulizumabu IV w zależności od masy ciała tj. wynosząca 2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg (szczegóły rozdział 4.3).

Po czym, wszyscy pacjenci w 28. tygodniu leczenia otrzymywali dawki podtrzymujące rawulizumabu, które następnie powtarzano co 8 tygodni, aż do zakończenia udziału w badaniu (do 4 lat). Dawkowanie rawulizumabu było dostosowane w zależności od masy ciała pacjenta (3000 mg, 3300 mg lub 3600 mg).

Wstępne wyniki (dla 60 tyg.) uwzględnione w publikacji *Meisel 2023* [41] dotyczą:

- Mediany okresu obserwacji (*follow-up*) wynoszącej 442 dni (zakres: 243; 466) w ramieniu RAV+SoC→RAV+SoC oraz 442 dni (zakres: 269; 461 dni) w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.

- Mediany długości terapii rawulizumabem wynoszącej 421 dni (zakres: 14-442 dni) w ramieniu RAV+SoC→RAV+SoC oraz 239 dni (zakres: 63-258 dni) w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.

Natomiast końcowe wyniki (dla 164 tyg.) uwzględniają około 2-letnią medianę czasu trwania terapii rawulizumabem, która wyniosła 759 dni (zakres: 14-1265 dni).

Pacjenci stosujący na początku badania terapię standardową w postaci inhibitorów cholinoesterazy oraz leków immunosupresyjnych w ustabilizowanych dawkach, mogli je kontynuować podczas przedłużonej fazy badania. Dozwolona była zmiana dawkowania niniejszych leków podczas przedłużonego okresu badania (OLE). Dozwolone było również zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów, w związku z progresją choroby w postaci dużych dawek kortykosteroidów, plazmaferezy lub immunoglobulin w postaci dożyłnej.

#### 5.4. Skuteczność kliniczna (faza *extension*)

Autorzy badania CHAMPION OLE analizowali skuteczność kliniczną terapii RAV+SoC→RAV+SoC podczas długoterminowej obserwacji wynoszącej łącznie:

- Wstępne wyniki: 60 tygodni (26 tyg. randomizowany okres badania [RCP] + 34 tyg. okres *extension* [OLE]), względem grupy kontrolnej (PLC+SoC→RAV+SoC), czyli pacjentów stosujących podczas pierwszego okresu badania PLC+SoC (26 tyg.), a następnie RAV+SoC w ciągu kolejnych 34 tyg. terapii.
- Końcowe wyniki: 164 tygodni (26 tyg. randomizowany okres badania [RCP] + 138 tyg. okres *extension* [OLE]), względem grupy kontrolnej (PLC+SoC→RAV+SoC), czyli pacjentów stosujących podczas pierwszego okresu badania PLC+SoC (26 tyg.), a następnie RAV+SoC w ciągu kolejnych 138 tyg. terapii.

Długoterminową ocenę skuteczności klinicznej terapii zawierającej rawulizumab w zakresie wstępnych wyników dla 60-tyg. *follow-up* przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Ocena czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*):
  - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień).
  - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 3 punkty w łącznej punktacji skali MG-ADL (redukcja o ≥3 pkt.) w 60. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*).
  - ✓ Mediana czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej (w dniach).
- Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w ilościowej skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*):
  - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień).
  - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali QMG zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 5 punkty w łącznej punktacji skali QMG (redukcja o ≥5 pkt.) w 60. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*).
- Ocena jakości życia przedstawiona jako średnia zmiana liczby punktów w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień) przy użyciu następujących kwestionariuszy:
  - ✓ 15-punktowego zrewidowanego kwestionariusza MG-QoL 15r (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*).



- ✓ Neuro-QoL-Fatigue w zakresie objawów neurologicznych – zmęczenie (ang. *Neurological Quality of Life Fatigue*).
- Ocena pogorszenia stanu klinicznego i zastosowania leczenia ratunkowego, zdefiniowane jako liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano:
  - ✓ Pogorszenie stanu klinicznego ogółem,
  - ✓ Przełom miasteniczny,
  - ✓ Istotne pogorszenie objawów choroby (ang. *significant symptomatic worsening*),
  - ✓ Zastosowanie leczenia ratunkowego w sytuacji zagrożenia życia,
  - ✓ Zastosowanie terapii immunosupresyjnej.

Ocenę skuteczności klinicznej rawulizumabu w zakresie końcowych wyników dla 164-tyg. okresu obserwacji przeprowadzono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL oraz QMG w 164. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP baseline) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień),
- Odpowiedź wg skali MG-ADL zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o  $\geq 2$  punkty lub  $\geq 3$  punkty w łącznej punktacji skali MG-ADL w 164. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP baseline),
- Zastosowanie terapii immunosupresyjnej (% pacjentów stosujących: GKS ogółem, GKS w zmniejszonej dawce; średnia dzienna dawka przyjmowanych GKS w czasie OLE).

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono dane dla 78 pacjentów stosujących RAV+SoC  $\rightarrow$  RAV+SoC oraz 83 pacjentów w ramieniu PLC+SoC  $\rightarrow$  RAV+SoC.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla obu analizowanych okresów obserwacji (po 60. tyg. oraz po 164. tyg.) zestawiono w poniższej tabeli.

Wyniki skuteczności dla 60-dniowego okresu obserwacji

Tabela 17. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+Soc→RAV+Soc vs PLo+Soc→RAV+Soc (CHAMPION OUF) – dane ciągłe (średnie zmiany w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [42]

Punkt końcowy	RAV+Soc→RAV+Soc, N=78*		PLo+Soc→RAV+Soc, N=83*	
	Srednia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) <sup>a</sup>	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień) extension (26 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień) extension (26 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (26 tydzień)
Ocena czynności dla codziennego w miasteni w skali MG-ADL ogółem	-4,0 (-4,8; -3,1) p<0,0001	-0,3 (-0,9; 0,3) p=0,3095	-3,3 (-4,3; -2,2) p<0,0001	-1,7 (-2,7; -0,8) p=0,0007
Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG ogółem	-4,1 (-5,4; -2,9) p<0,0001	-0,9 (-1,9; 0,0) p=0,3095	-3,8 (-5,1; -2,4) p<0,0001	-3,1 (-4,2; -1,9) p<0,0001
Ocena jakości życia w miasteni ogółem MG – QoL 15r ogółem	-5,0 (-6,9; -3,1) p<0,0001	-0,8 (-1,8; 0,3) p=0,1562	-5,4 (-7,3; -3,9) p<0,0001	-3,1 (-4,8; -1,4) p=0,0005
Ocena objawów neurologicznych wg NeuSc-QoL - Fatigue	-10,2 (-15,1; -5,3) p<0,0001	-1,5 (-5,0; 1,9) p=0,3831	-14,0 (-18,5; -9,4) p<0,0001	-8,0 (-12,3; -3,6) p=0,0005

\*Oblitowane grupy autorów badania CHAMPION OUF. <sup>a</sup> Oszacowano metodą najmniejszych kwadratów (LSM, least squares mean)

Tabela 18. Diagnozami klinicznymi i skuteczność kliniczną: RAV+Soc → RAV+Soc oraz PLG+Soc →RAV+Soc (CHAMPION OLE) – dane dycho tomiczne dla 60-tyg. Follow-up [41]

Punkt końcowy	RAV+Soc →RAV+Soc		PLG+Soc →RAV+Soc	
	Randomizowany okres badania RCP (N=88)	Przedobany okres badania; OLE (N= 78)	Liczba pacjentów (%) /liczba zdarzeń	Przedobany okres badania; OLE (N= 83)
Od powiedź kliniczna wg MG-ADL	-	42 (75,4)	-	25 (43,3)
Od powiedź kliniczna wg O/MG	-	25 (49,0)	-	16 (32,7)
<b>Pogorszenie stanu klinicznego*</b>				
Pogorszenie stanu klinicznego "głównie"	8 (9)/10	8 (10)/10	15 (17)/26	4 (5)/5
• Przełom miasteniiczny <sup>b</sup>	0/0	2 (3) <sup>c</sup>	1 (3)/1	0/0
• Istotne pogorszenie objawów choroby <sup>d</sup>	1 (1)/1	0/0	5 (6)/6	1 (1)/1
• Zastosowanie leczenia ratunkowego (zagroźenie życia) <sup>e</sup>	7 (8)/9	6 (8)/7	12 (13)/19	3 (4)/4

\* Wyjściem pogorszenia określone zostało w protokole badania, mogło wynikać z: 1. pogorszenie klinicznego stanu zdrowia zgodnie z kryteriami, a pacjenci mogli doświadczyć więcej niż jednego zdarzenia;

<sup>b</sup> Pogorszenie stanu zdrowia pacjentów nastąpiło powolnie, ze słabnącą siłą, lub ujemnie skutkowało usunięciem narządów narządów (nie po operacji);

<sup>c</sup> Pacjenci wymagali zastosowania terapii ratunkowej;

<sup>d</sup> Zdefiniowano jako pogorszenie o 2 lub 3 punkty w skali MG-ADL, w których większe obszarów skali z wyjątkiem podwojenia o 10 punktów lub opóźnienie powrotu, które w czasie badania miały być istotnym pogorszeniem stanu klinicznego;

<sup>e</sup> 3 pacjentów wymagało zastosowania terapii ratunkowej;

<sup>f</sup> W opóźnieniu badania braki zastosowania terapii ratunkowej stanowiłyby pogorszenie życia dla pacjentów.

Wyniki skuteczności dla 16-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 19. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLU+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie wartości zmiany w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [45]

	RAV+SoC→RAV+SoC (N=78)	PLU+SoC→RAV+SoC (N=83)
Punkty końcowe*	Średnia zmiana łącznej liczby pańców po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) <sup>b</sup>	
	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (8 tygodni)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (25 tygodni)
Ocena dynamiki iła codziennego w miarzeniu w skali mRS-AJL, ogólnie	-4,0 (-5,3; -2,8); p<0,0001	-2,1 (-3,3; -0,9); p=0,0005

\* Obliczone granice ufności badania CHAMPION OLE; LUM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); i Obliczenia opierają się na modelu efektyw mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. mixed model for repeated measures analysis of variance). Dla leczenia podano jako odlicząc pominięty rezultat (CI) z wykorzystaniem metody na jenie jnych kwadratów (LUM)

### 5.4.1. Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL

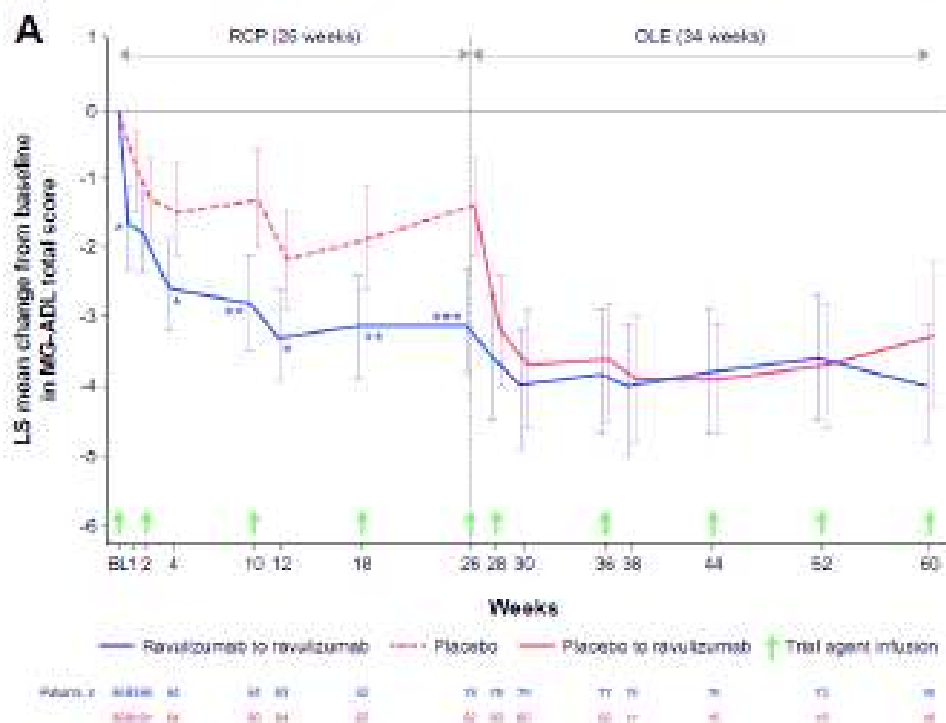
W ramach długoterminowej oceny skuteczności klinicznej terapii zawierającej rawulizumab analizowano wpływ choroby na czynności dnia codziennego pacjentów wg skali MG-ADL. Niniejsza skala uwzględnia 8 obszarów dotyczących codziennego funkcjonowania pacjentów takich jak: mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki). Całkowita liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższe wyniki w skali MG-ADL tym poważniejsze objawy choroby. Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej (ITT), jak i dla

#### 5.4.1.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up

Wyniki dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższych wykresach.

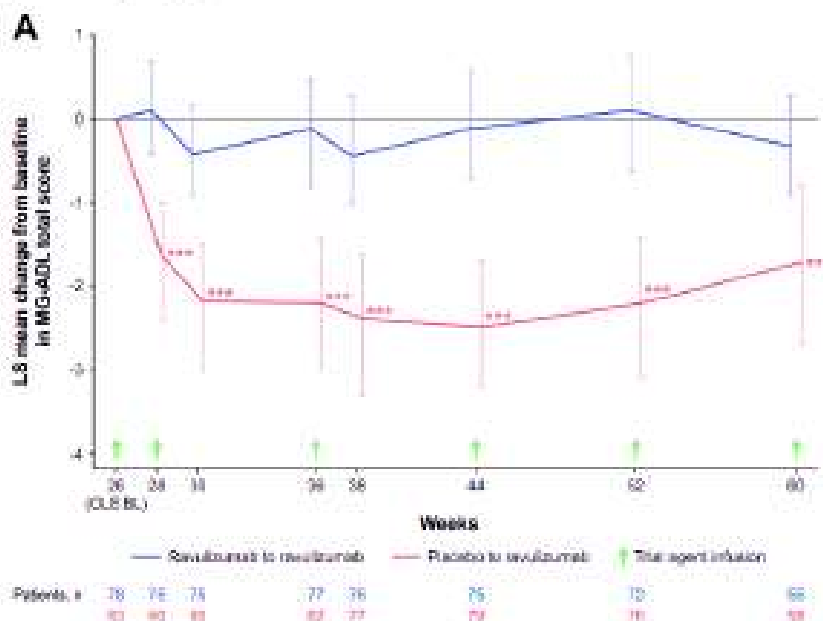
Wyniki długoterminowej oceny skuteczności dla RAV+SoC→RAV+SoC wskazują na istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów w skali MG-ADL po 60. tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowych podczas okresu RCP (tydzień 0). A zatem, w grupie rawulizumabu obserwowano poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki) → MD=-4,0 [95 %CI: -4,8; -3,1]; p<0,0001. Uzyskana redukcja liczby punktów w skali MG-ADL jest istotna klinicznie. Korzystny efekt terapii RAV+SoC w zakresie poprawy funkcjonowania pacjentów wg skali MG-ADL, uzyskany podczas pierwszego okresu badania (RCP; 26 tyg.) został wzmocniony i podtrzymany w ciągu kolejnych 34 tygodni obserwacji.

Wykres 10. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL dla obu okresów badania (RCP+OLE): RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from RCP baseline in A: MG-ADL total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided p-values of <0.05, <0.01 and <0.001 respectively, for the comparison of treatment groups in change from baseline during the RCP (p-values are nominal for comparisons at all timepoints except Week 26; endpoints at Week 26 were tested in a hierarchical manner).

Wykres 11. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy extension OLE (tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from OLE baseline in A: MG-ADL total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided nominal p-values of <0.05, <0.01, and <0.001, respectively, for the change from OLE baseline (whether LS mean change equals zero)

Wyniki przedłużonej fazy badania CHAMPION OLE wskazują, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie czynności życia codziennego po 60 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej okresu RCP (MD=-3,3; 95% CI: -4,3; -2,2) – wyniki istotny klinicznie, jak również względem wartości wyjściowej OLE (MD=-1,7; 95% CI: -2,7; -0,8). Najwyższą redukcję liczby punktów w skali MG-ADL obserwowano podczas 2. do 4. tygodnia okresu extension, szczególnie w grupie, gdzie pacjenci z PLC+SoC przeszli na RAV+SoC. Korzystny efekt terapeutyczny wynikający z przyjmowania w ramach fazy extension RAV+SoC został podtrzymany podczas dalszego okresu obserwacji (34 tyg.). Podsumowując, u pacjentów z grupy PLC, którzy w fazie extension przeszli na leczenie RAV odnotowano szybką i trwałą poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali MG-ADL w okresie od 26 do 60 tyg.

Biorąc powyższe pod uwagę należy wnioskować, iż długoterminowa terapia RAV+SoC→RAV+SoC skutkuje istotną statystycznie oraz klinicznie poprawą w zakresie możliwości wykonywania codziennych aktywności ocenianych wg skali MG-ADL przez pacjentów z uogólnioną miastenią.

Zgodnie z wynikami badania CHAMPION OLE zaobserwowano, że w 60. tyg. leczenia odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wg MG-ADL (poprawą o  $\geq 3$  pkt.) wzrósł, zarówno w grupie RAV+SoC→RAV+SoC do 76,4% (podczas fazy RCT wynosił 56,7%), jak również w grupie PLC+SoC→RAV+SoC do wartości 43,1% (podczas RCT wynosił 34,1%).

Ponadto, w abstraktach konferencyjnych (Habib 2022/2023 [42, 43], Mantegazza 2023 [44]) przedstawiono wyniki czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL w oparciu o metody Kaplan-Meiera. Analiza objęła 139 pacjentów leczonych rawulizumabem (RCP lub OLE) dla 60-tygodniowego okresu obserwacji. Skumulowany odsetek pacjentów osiągających odpowiedź kliniczną MG-ADL (poprawa o  $\geq 3$  pkt.) w tygodniach 2, 4, 12, 26 i 60 wynosił odpowiednio: 45,3%, 55,4%, 66,2%, 75,5% i 82,0%. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi klinicznej MG-ADL wyniosła 29 dni (rozstęp międzykwartylny: 13-183).

Tabela 21. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL<sup>§</sup> dla RAV+SoC→RAV+SoC (Habib 2022/2023 [42, 43] Mantegazza 2023 [44])

Punkt końcowy	Badania (źródło)	Okres obserwacji	Mediana czasu w dniach (IQR); N=139 <sup>¶</sup>
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi klinicznej MG-ADL <sup>§</sup>	CHAMPION OLE (Habib 2022/2023 [42, 43] Mantegazza 2023 [44])	60 tyg. (RCP + OLE)	29 dni (13-183)

IQR (ang. Interquartile range) – rozstęp międzykwartylowy. <sup>¶</sup>N=139 pacjentów leczonych rawulizumabem (podczas RCP lub OLE) dla 60-tyg. okresu obserwacji; <sup>§</sup> poprawa o ≥3 pkt. wg MG-ADL.

Powyzsze dane wskazują, że pierwsza odpowiedź kliniczna została osiągnięta przez prawie połowę pacjentów po jednej infuzji rawulizumabu (do 2. tygodnia) i przez dwie trzecie pacjentów do 12. tygodnia. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi klinicznej MG-ADL w analizowanej populacji pacjentów wynosił około 4 tygodni.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

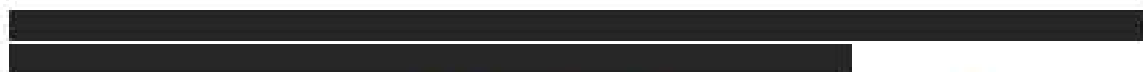
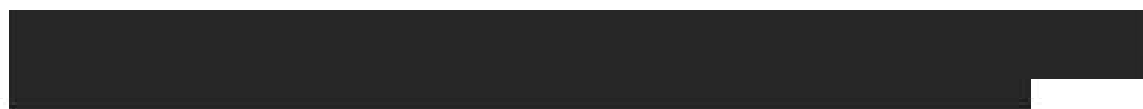
[REDACTED]

#### 5.4.1.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. *follow-up*

Końcowe wyniki długoterminowej oceny skuteczności dla RAV+SoC→RAV+SoC wskazują na istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów w skali MG-ADL po 164. tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowych podczas okresu RCP (tydzień 0). Dla 164. tygodnia uzyskana średnia zmiana najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej RCP wynosiła -4,0 (95% CI: -5,3; -2,8);  $p < 0,0001$  (utrzymany wynik z 60. tyg. *follow-up*). A zatem, w grupie rawulizumabu obserwowano poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego. Uzyskana redukcja liczby punktów w skali MG-ADL jest istotna klinicznie. Poprawa wg MG-ADL zaobserwowana u pacjentów leczonych rawulizumabem podczas randomizowanej fazy badania została utrzymana w ciągu następujących 138. tygodni obserwacji fazy *extension*.

Wyniki końcowe przedłużonej fazy badania CHAMPION OLE wskazują ponadto, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy ( $p < 0,0005$ ) w zakresie czynności życia codziennego wg MG-ADL po 164 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej okresu OLE: LSM=-2,1 (95% CI: -3,3; -0,9). Podsumowując, u pacjentów z grupy PLC, którzy w fazie *extension* przeszli na leczenie RAV odnotowano szybką poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali MG-ADL, która utrzymywała się przez 138 tygodni. Uzyskany wynik wskazuje ponadto na jego istotność kliniczną.





Podsumowując, na podstawie końcowych wyników badania CHAMPION-OLE można stwierdzić, że rawulizumab podawany co 8 tygodni wykazuje klinicznie znaczącą oraz trwałą poprawę objawów dotyczących dnia codziennego wg skali MG-ADL w długim okresie czasu wynoszącym do 164 tygodni.

#### 5.4.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG

W badaniu CHAMPION OLE analizowano ilościowe nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*). Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzana jest przez lekarza i uwzględnia 13 aspektów. Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, gdzie wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby.

##### 5.4.2.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. *follow-up*

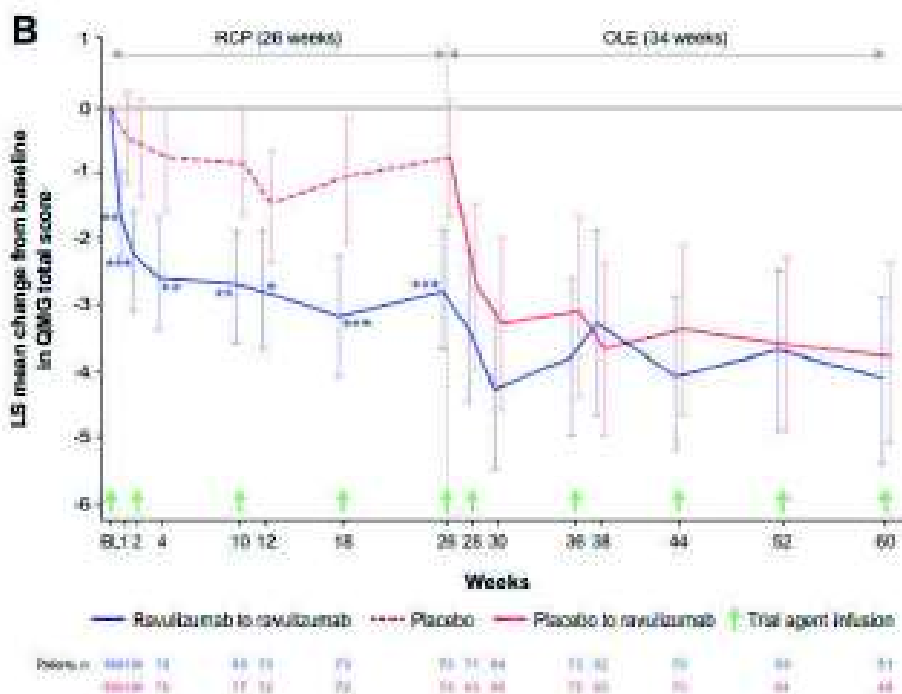
Podczas 60-tygodniowego okresu leczenia RAV+SoC→RAV+SoC odnotowano istotną statystycznie redukcję łącznej liczby punktów w skali QMG względem wartości wyjściowych na początku badania (okres RCP). Uzyskany wynik wskazuje na istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby ogółem; MD= -4,1 (95% CI: -5,4; -2,9);  $p < 0,0001$ . Korzystny efekt terapii RAV+SoC w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby w skali QMG, uzyskany podczas pierwszego okresu badania (RCP; 26 tyg.) został podtrzymany w ciągu kolejnych 34 tygodni obserwacji.

Wyniki badania CHAMPION OLE wskazują, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby po 60. tygodniach leczenia

względem wartości wyjściowej, odnotowanej zarówno na początku badania okresu RCP (MD=-3,8; 95% CI: -5,1; -2,4), jak również względem wartości wyjściowej okresu OLE (MD=-3,1; 95% CI: -4,2; -1,9). Uzyskane wyniki są istotne klinicznie oraz korzystne dla wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią, leczonych z zastosowaniem rawulizumabu. Szczególnie korzystny wpływ przejścia na rawulizumab w grupie PLC+SoC podczas przedłużonego okresu leczenia w badaniu CHAMPION OLE odnotowano podczas 2. do 4. pierwszych tygodni leczenia (tj. tydzień 28-30).

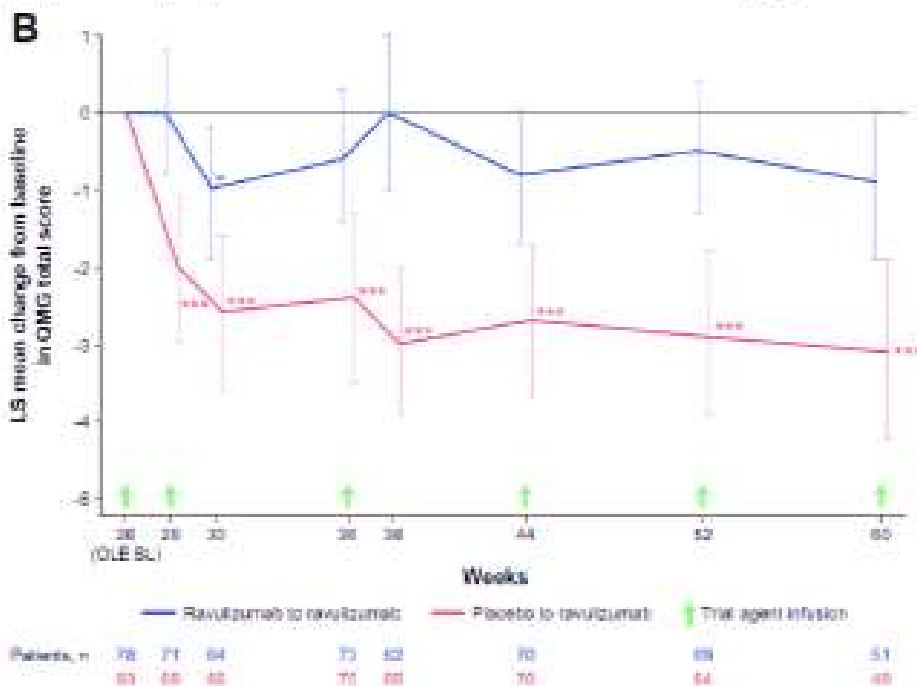
Wyniki dotyczące punktu końcowego QMG w postaci graficznej przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 15. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from RCP baseline in R: QMG total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two sided p-values of <0.05, <0.01 and <0.001 respectively, for the comparison of treatment groups in change from baseline during the RCP (p-values are nominal for comparisons at all timepoints except Week 26; endpoints at Week 26 were tested in a hierarchical manner).

Wykres 16. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla porównania RAV+SoC → RAV+SoC vs PLC+SoC → RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from OLE baseline in QMG total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided nominal p-values of <0.05, <0.01, and <0.001, respectively, for the change from OLE baseline (whether LS mean change equals zero)

Zastosowanie leczenia RAV+SoC wśród pacjentów z uogólnioną miastenią stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji klinicznych objawów choroby wg skali QMG w docelowej populacji chorych wg skali QMG w docelowej populacji chorych podczas analizowanych okresów obserwacji. Wysoka skuteczność rawulizumabu w ocenie QMG została utrzymana w długim okresie leczenia wynoszącym 60 tyg. (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT).

Ponadto, w 60. tyg. zaobserwowano, że odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wg QMG zwiększył się zarówno w grupie RAV+SoC → RAV+SoC do 49% (podczas fazy RCT wynosił 30%), jak również w grupie PLC+SoC → RAV+SoC do wartości 32,7% (podczas RCT wynosił 11,3%).

#### 5.4.2.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up





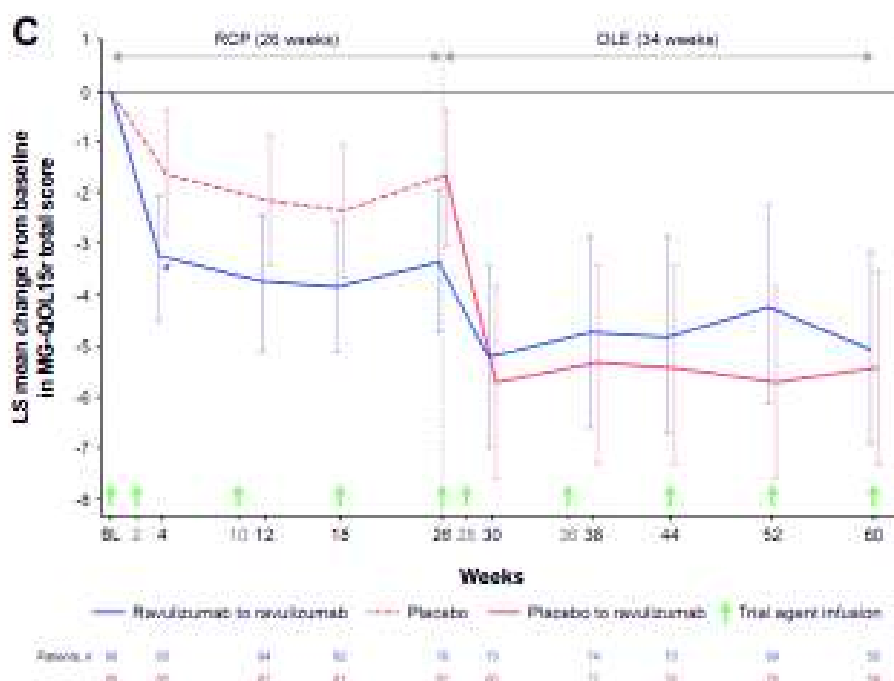
#### 5.4.3. Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL-15r)

Autorzy badania *CHAMPION OLE* analizowali jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r. Liczba punktów do zdobycia w niniejszym kwestionariuszu wynosi od 0 do 30, gdzie wartość 0 oznacza normalny stan, natomiast redukcja liczby punktów odzwierciedla poprawę jakości życia. Szczegóły przedstawiono w załączniku 11.3.

Przeprowadzona analiza skuteczności długoterminowej dla grupy rawulizumabu (RAV+SoC→RAV+SoC) wykazała istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów wg MG-QoL-15r po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej na początku badania (RCP), co świadczy o poprawie w jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią: MD=-5,0 (95 %CI: -6,9; -3,1); p<0,0001.

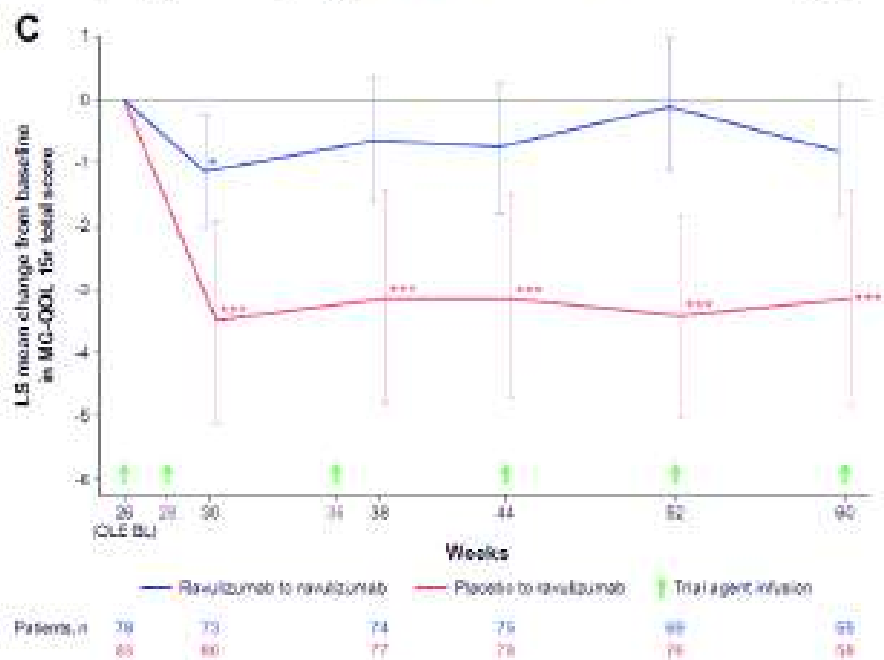
Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 18. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from RCP baseline in C: MG-QoL-15r total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided p-values of <0.05, <0.01 and <0.001 respectively, for the comparison of treatment groups in change from baseline during the RCP (p-values are nominal for comparisons at all timepoints except Week 26; endpoints at Week 26 were tested in a hierarchical manner).

Wykres 19. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from OLE baseline in C: MG-QoL-15r total score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided nominal p-values of <0.05, <0.01, and <0.001, respectively, for the change from OLE baseline (whether LS mean change equals zero).

Wyniki badania CHAMPION OLE wskazują, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie jakości życia pacjentów po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej na początku badania (MD=-5,4; 95% CI: -7,3; -3,5), jak również względem wartości wyjściowej okresu extension (tydzień 26); [MD=-3,1 (95% CI: -4,8; -1,4)].

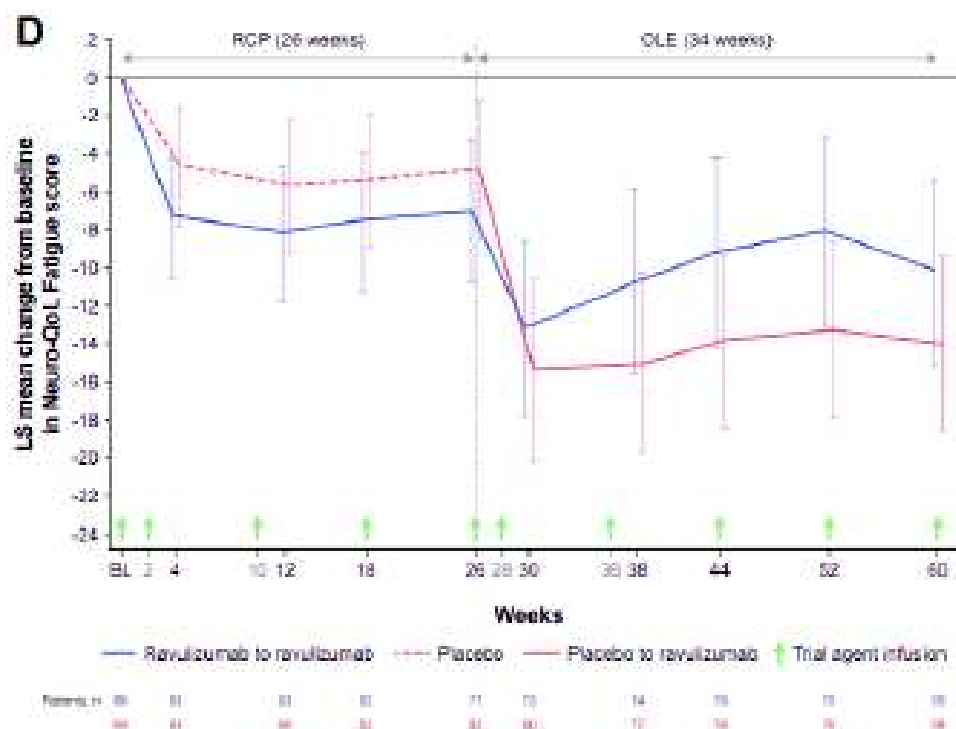
U pacjentów z grupy PLC+SoC, którzy w fazie extension przeszli na leczenie RAV+SoC odnotowano szybką i trwałą poprawę jakości życia według kwestionariusza MG-QoL15r w okresie od 26 do 60 tyg. Szczególnie korzystny wpływ odnotowano podczas pierwszych tygodni leczenia fazy extension, tj. tydzień 28-30.

Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej wykazała, że terapia RAV+SoC wśród pacjentów z uogólnioną miastenią skutecznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza Mg-QoL 15r. Uzyskany korzystny efekt terapii RAV+SoC został podtrzymany podczas całego okresu obserwacji dla większości analizowanych punktów czasowych.

#### 5.4.4. Ocena objawów neurologicznych (ang. *Neuro-QoL-Fatigue*)

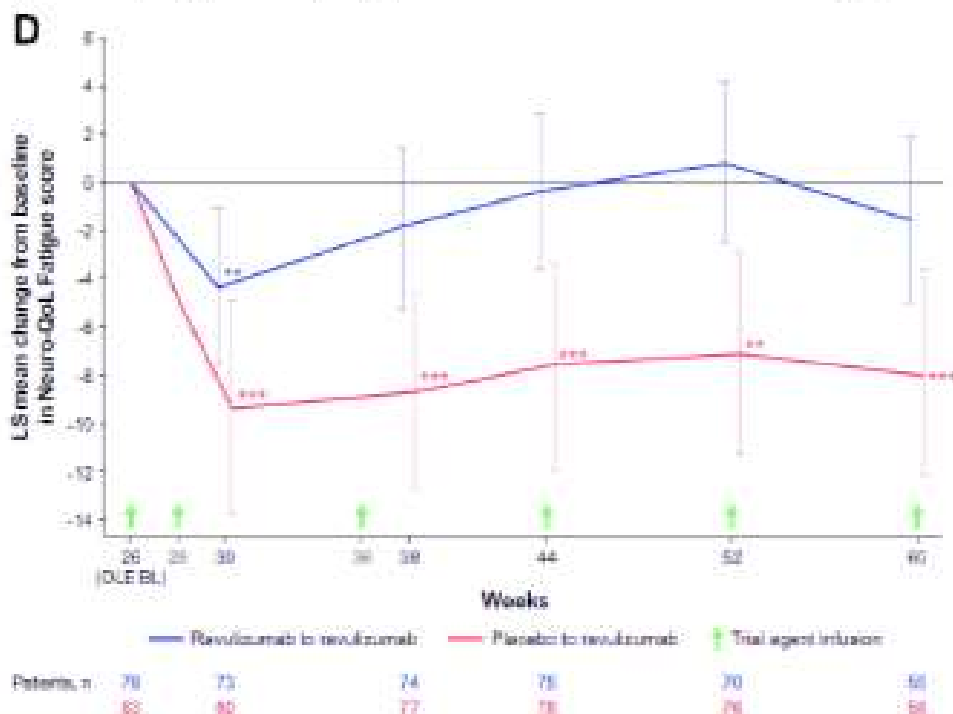
W badaniu CHAMPION OLE analizowano ocenę jakości życia w zakresie objawów neurologicznych tj. zmęczenia wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* – zmęczenie. Wyniki analizowanego punktu końcowego przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 28. Średnia zmiana liczby punktów wg *Neuro-QoL-Fatigue* dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from RCP baseline in D: *Neuro-QoL - Fatigue* score \*, \*\*, and \*\*\* indicate two sided p-values of <0.05, <0.01 and <0.001 respectively, for the comparison of treatment groups in change from baseline during the RCP (p-values are nominal for comparisons at all timepoints except Week 26, endpoints at Week 26 were tested in a hierarchical manner).

Wykres 21. Średnia zmiana liczby punktów wg Neuro-QoL – Fatigue w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



Least-squares mean change (95% CI) from OLE baseline to D: Neuro-QoL – Fatigue score; \*, \*\*, and \*\*\* indicate two-sided nominal p-values of <0.05, <0.01, and <0.001, respectively, for the change from OLE baseline (whether LS mean change equals zero)

Obliczona przez autorów badania CHAMPION OLE średnia zmiana liczby punktów wg Neuro-QoL-Fatigue po 60. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej RCP jest istotna statystycznie oraz korzystna dla pacjentów leczonych RAV+SoC→RAV+SoC (MD=-10,2; 95% CI: -15,1; -5,3). Poprawa jakości życia w grupie rawulizumabu w ocenie Neuro-QoL-fatigue utrzymywała się w długim okresie leczenia wynoszącym 60 tyg. (dodatkowe 34 tyg. po fazie randomizowanej).

Zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie oceny zmęczenia po 60 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej RCP (MD=-14,0; 95% CI: -18,6; -9,4), jak również względem wartości wyjściowej okresu extension (MD=-8,0; 95% CI: -12,3; -3,6). U pacjentów z grupy PLC, którzy w fazie extension przeszli na leczenie RAV odnotowano szybką i trwałą poprawę jakości życia według kwestionariusza Neuro-QoL-fatigue w okresie od 26 do 60 tyg.

#### 5.4.5. Pogorszenie stanu klinicznego

Wśród pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) odnotowano wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego, odpowiednio u 8 pacjentów (9%; 10 zdarzeń) podczas randomizowanego okresu badania (RCP) oraz u 8 pacjentów (10%; 10 zdarzeń) podczas fazy OLE.

W grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo placebo (PLC+SoC) obserwowano wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego, aż u 15 pacjentów (17%; 26 zdarzeń) podczas okresu RCP. Natomiast zmiana terapii z PLC+SoC na RAV+SoC (PLC+SoC→RAV+SoC) podczas fazy extension prowadziła do zmniejszenia częstości wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego do 4 pacjentów (5%; 5 zdarzeń).

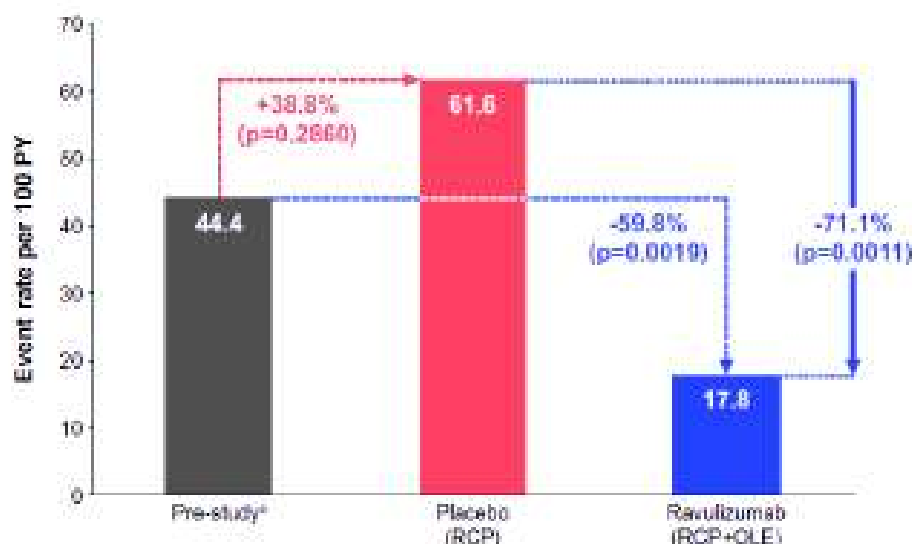
Długoterminowa terapia RAV+SoC→RAV+SoC stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w docelowej populacji chorych, związaną z niską częstością występowania przełomu miastenicznego (0% w okresie RCP i 3% pacjentów w okresie OLE) oraz istotnego pogorszenia objawów choroby (1% pacjentów w okresie OLE oraz brak zdarzeń podczas okresu RCP).

Częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego wynosi 44,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w pierwszym roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu, następnie wzrasta do 61,6 zdarzeń na 100 pacjentolat podczas stosowania PLC+SoC (randomizowany okres badania; RCP) oraz ulega redukcji do 17,8 zdarzeń na 100 pacjentolat podczas całego okresu badania (RCP+OLE) wśród pacjentów leczonych schematem zawierającym rawulizumab.

Odpowiada to 59,8% redukcji częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego w przypadku terapii zawierającej rawulizumab, względem wartości przed rozpoczęciem udziału w badaniu ( $p=0,0019$ ) oraz 71,1% redukcji w przypadku terapii zawierającej RAV+SoC względem PLC+SoC ( $p=0,0011$ ).

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 22. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat dla grupy RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]



\* Okres 1-roku

Podsumowując, dodanie rawulizumabu do terapii SoC znacząco obniża częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego wśród pacjentów z uogólnioną miastenią, względem osób leczonych PLC+SoC, jak również istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ogólnego pogorszenia stanu klinicznego po 60 tyg. terapii względem wartości wyjściowej, tj. przed rozpoczęciem udziału w badaniu (59,8% redukcja).

#### 5.4.6. Zastosowanie terapii ratunkowej

Po 60. tyg. leczenia u 8% pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia, wynikającej z pogorszenia stanu klinicznego; liczba zastosowanych terapii ratunkowych wynosiła 9 w okresie RCP oraz 7 podczas OLE.

Należy podkreślić, iż terapia bez rawulizumabu (PLC+SoC; okres RCP) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej: podczas fazy randomizowanej badania u 12 pacjentów (13% pacjentów; 19 zdarzeń) zastosowano terapię ratunkową,



natomiast podczas okresu *extension* (PLC+SoC→RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła do 4 zdarzeń (4% pacjentów).

Biorąc powyższe pod uwagę należy wnioskować o korzystnym wpływie terapii zawierającej rawulizumab na stan zdrowia pacjentów z uogólnioną miastenią, wyrażony poprzez znaczącą redukcję względem osób leczonych bez rawulizumabu konieczności zastosowania terapii ratunkowej (w sytuacji zagrożenia życia w związku z progresją choroby).

#### 5.4.7. Zastosowanie terapii immunosupresyjnej

Rawulizumab analogicznie jak ekulizumab (ECU) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw składowej C5 dopełniacza. Oba leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu gMG oraz posiadają taki sam mechanizm działania. Dostępny w UE od 2022 r. rawulizumab został zbudowany na bazie ekulizumabu. Częsteczka ekulizumabu została zmodyfikowana tak, aby zapewnić wydłużony okres półtrwania, co skutkuje przedłużonym działaniem i możliwością rzadszego podawania leku (infuzje podtrzymujące rawulizumabem co 8 tygodni [13] vs ekulizumabem co 2 lub 3 tygodnie<sup>2</sup>).

Ze względu na fakt, iż rawulizumab stanowi nowo zarejestrowaną opcję leczenia w docelowej populacji chorych, nie są jeszcze dostępne badania obserwacyjne analizujące wpływ terapii RAV na stan zdrowia pacjentów w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania RWE, RWD). Niemniej jednak w przypadku ekulizumabu, leku będącego dłużej na rynku, dysponujemy już wynikami takich badań obserwacyjnych, czy też badań typu *extension* dla kilkuletniego *follow-up*. Z uwagi, że oba leki wykazują duże podobieństwo i charakteryzują się takim samym mechanizmem działania można założyć, że efekt ograniczenia stosowania GKS będzie podobny dla obu leków.

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw składowej C5 dopełniacza takich jak rawulizumab oraz ekulizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji dawki kortykosteroidów, jak również ograniczenia ich przewlekłego stosowania.

Leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [24], a zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/ann\\_138449\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/ann_138449_pl.pdf)

[REDACTED]



Podsumowując, długoterminowe leczenie rawulizumabem przyczynia się do zmniejszenia dawki GKS, a w niektórych przypadkach skutkuje całkowitym ich odstawieniem.

## 5.5. Ocena bezpieczeństwa (faza *extension*)

Autorzy badania *CHAMPION OLE* analizowali bezpieczeństwo terapii rawulizumabem podczas długoterminowej obserwacji wynoszącej łącznie:

- Wstępne wyniki dla 60 tygodni: 26-tygodniowy randomizowany okres badania (RCP) + 34-tygodniowy okres *extension* (OLE),
- Końcowe wyniki dla 164 tygodni (26-tyg. randomizowany okres badania (RCP) + 138-tyg. okres *extension* (OLE)).

Wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie wyników dla 60 tyg. *follow-up* przedstawiono dla grup:

- RAV+SoC → RAV+SoC stosującej od początku badania terapię rawulizumabem wraz z SoC;
- PLC+SoC stosującej przez 26-tyg. placebo podczas randomizowanego okresu badania (grupa nie przyjmująca rawulizumabu).

Jedynie, w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem, analizowano wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia dla grupy PLC+SoC→RAV+SoC (tj. grupa placebo, która przeszła podczas *extension* na leczenie rawulizumabem).

Ocenę bezpieczeństwa rawulizumabu w zakresie końcowych wyników dla 164-tyg. okresu obserwacji przedstawiono na populację wszystkich pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę rawulizumabu podczas RCP lub OLE (N=169 pacjentów):

W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Zgony (zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych);
- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (jak również zdarzenia niepożądane związane z ocenianą interwencją, zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (jak również zdarzenia niepożądane związane z ocenianą interwencją);
- Zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów.

Ocenę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.03.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa (grupa RAV+SoC→RAV+SoC) przedstawiono dla populacji *safety set*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy *extension* (OLE) prowadzonej bez zasłepienia próby (OLE). Całkowita długość obserwacji wynosi do 60 tygodni (data odcięcia danych: 09 listopada 2021 r.).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w postaci danych dychotomicznych zestawiono w poniższych tabelach.

### Wyniki profilu bezpieczeństwa dla 60-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 22. Utrata pacjentów z badania podczas fazy extension (60 tyg.); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC – dane dichotomiczne

Punkt końcowy	RAV+SoC →RAV+SoC; [N=78]	PLC+SoC→RAV+SoC [N=83]
Utrata pacjentów z badania ogółem podczas okresu extension (60 tyg.)		
Ogółem, n (%)	7 (9%)*	4 (4,8)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Tabela 23. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy extension (60 tyg.)

Punkt końcowy	RAV+SoC →RAV+SoC; [N=169; PY=141,6]		PLC+SoC [N=89; PY=83,0]	
	60 tygodni (RCP+OLE)		26 tygodni (RCP)	
	n (%)	Liczba zdarzeń (wskaznik/100 PY)	n (%)	Liczba zdarzeń (wskaznik/100 PY)
<b>Zgony</b>				
Zgony (zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych)	4 (2,4) <sup>a</sup>	4 <sup>d</sup>	0	0
<b>Zdarzenia niepożądane (AEs)</b>				
AEs ogółem	150 (88,8)	881 (622,0)	77 (86,5)	341 (793, 1)
AEs związane z leczeniem <sup>b</sup>	58 (34,3)	146 (103,1)	30 (33,7)	61 (141,9)
AEs 1. stopnia <sup>c</sup>	127 (75,1)	577 <sup>d</sup>	66 (74,2)	250 <sup>d</sup>
AEs 2. stopnia <sup>c</sup>	82 (48,5)	210 <sup>d</sup>	30 (33,7)	70 <sup>d</sup>
AEs 3. stopnia <sup>c</sup>	39 (23,1)	81 <sup>d</sup>	14 (15,7)	20 <sup>d</sup>
AEs 4. stopnia <sup>c</sup>	9 (5,3)	9 <sup>d</sup>	1 (1,1)	1 <sup>d</sup>
AEs 5. stopnia <sup>c</sup>	4 (2,4)	4 <sup>d</sup>	0	0
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)</b>				
SAEs ogółem	41 (24,3)	75 (53,0)	14 (15,7)	16 (37,2)
SAEs związane z leczeniem <sup>b</sup>	3 (3,0)	6 <sup>d</sup>	4 (4,5)	4 <sup>d</sup>
<b>Zdarzenia niepożądane raportowane u &gt;5% pacjentów w grupie</b>				
Ból głowy	28 (16,6)	43 (30,4)	23 (25,8)	27 (62,8)
Biegunka	23 (13,6)	26 (18,4)	11 (12,4)	15 (34,9)
Nudności	16 (9,5)	25 (17,7)	9 (10,1)	10 (23,3)
Zmęczenie	16 (9,5)	19 (13,4)	6 (6,7)	6 (14,0)
Ból pleców	16 (9,5)	16 (11,3)	3 (3,6)	3 (11,6)
Ból stawów	15 (8,9)	23 (16,2)	7 (7,9)	8 (18,6)
Zapalenie nosogardła	15 (8,9)	17 (12,0)	3 (3,6)	7 (16,3)
Infekcje dróg moczowych	15 (8,9)	17 (12,0)	4 (4,5)	5 (11,6)



Rawulizumab stanowi dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR), zarówno podczas randomizowanego okresu badania (26 tygodni), jak również podczas fazy *extension*, prowadzonej bez załączenia próby (OLE) trwającej dodatkowo 138 tygodnie (łączny okres obserwacji 164 tygodni). W analizowanym łącznym okresie obserwacji wynoszącym 164 tyg. nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.

### 5.5.1. Zgony

łącznie wśród pacjentów leczonych przez 60 tyg. (RCP+OLE) rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) odnotowano wystąpienie 4 przypadków zgonów, a w przypadkach wyników końcowych po 164 tyg. odnotowano łącznie 8 zgonów (4 dodatkowe przypadki zgonów). Wszystkie odnotowane zgony w ocenie badacza oraz potwierdzone przez sponsora badania zostały uznane jako zgony niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Należy podkreślić, że 4 przypadki zgonów były z powodu infekcji COVID-19, po jednym przypadku z powodu: samoistnego krwotoku mózgowego (1 pt.), toksyczności różnych leków (1 pt.), odwodnienia (1 pt.) oraz nieznannej przyczyny (1 pt.).

### 5.5.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów obserwowano zbliżone odsetki pacjentów utraconych z badania podczas przedłużonej fazy badania CHAMPION OLE (RAV+SoC→RAV+SoC: 9% oraz PLC+SoC→RAV+SoC: 4,8%).

### 5.5.3. Zdarzenia niepożądane (AEs)

#### 5.5.3.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. *follow-up*

Długoterminowa terapia rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) wykazała, że odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem wynosił 88,8% (RCP+OLE), natomiast w grupie placebo (PLC+SoC) zaobserwowano zbliżoną wartość wynoszącą 86,5% (RCP; krótszy okresu obserwacji). Przy

interpretacji wyników, należy mieć na uwadze różnice w zastosowanym okresie leczenia – dwukrotnie dłuższym w przypadku ocenianej interwencji.

Wskaźnik częstości występowania AEs na pacjentolat był niższy w grupie RAV+SoC→RAV+SoC (622,0 zdarzeń/100 pacjentolat), niż w grupie PLC+SoC (793,1 zdarzeń/100 pacjentolat).

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (89%) charakteryzowało się przebiegiem łagodnym do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, zarówno wśród pacjentów leczonych RAV+SoC→RAV+SoC podczas 60 tyg. okresu leczenia (RCP+OLE), jak również PLC+SoC podczas 26 tyg. (RCP) należały: ból głowy (16,6% vs 25,8%) oraz biegunka (13,6% vs 12,4%).

Niższy wskaźnik częstości AEs wyrażony w postaci zdarzeń/100 pacjentolat w grupie RAV+SoC→RAV+SoC (RCP+OLE) względem grupy placebo (RCP) obserwowano w przypadku: bólu głowy (30,4 vs 62,8), biegunki (18,4 vs 34,9), nudności (17,7 vs 23,3), gorączki (4,2 vs 14,0) oraz reakcji w miejscu infuzji (1,4 vs 11,6).

Wśród pacjentów leczony RAV+SoC→RAV+SoC podczas 60-tyg. okresu obserwacji odnotowano wyższy względem pacjentów stosujących PLC+SoC podczas randomizowanego okresu badania (26 tyg.) wskaźnik częstości zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku: bólu brzucha (7,8 vs 0), zawrotów głowy (13,4 vs 7,0) oraz infekcji górnych dróg oddechowych (7,1 vs 4,7).

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone przez autorów badania CHAMPION OLE wskaźniki częstości zdarzeń na 100 pacjentolat są zbliżone (ból pleców, ból stawów, zapalenie nosogardzieli, infekcje dróg moczowych oraz infekcje COVID-19).

### 5.5.3.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up



### 5.5.4. Ciężkie darzenia niepożądane (SAE)

#### 5.5.4.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up

Długoterminowa terapia rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) wykazała, że odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosił 24,5% (RCP+OLE), natomiast w grupie placebo (PLC+SoC) 15,7% (RCP; krótszy okresu obserwacji).

Częstość występowania zdarzeń SAEs dla grupy RAV+SoC→RAV+SoC wyniosła 75 (53,0 zdarzeń/100 pacjentolat), w porównaniu do 14 SAEs dla grupy PLC+SoC (37,2 zdarzeń/100 pacjentolat). Przy interpretacji wyników, należy mieć na uwadze różnice w zastosowanym okresie leczenia – dwukrotnie dłuższym w przypadku ocenianej interwencji.

Należy dodatkowo podkreślić, że wśród odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie RAV+SoC→RAV+SoC (41 pacjentów; 24,3%), jedynie u 5 pacjentów (6 zdarzeń) zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem (3%). Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały:

dysfagia (1 pacjent), ropne zapalenie ścięgien (1 pacjent), róża/erysipelas (1 pacjent), postępująca miastenia (jeden pacjent). U jednego pacjenta obserwowano zapalenie płuc oraz zwężenie zastawki mitralnej.

Autorzy badania wskazują również, że w analizowanym łącznym okresie obserwacji (60 tyg.) w dalszym ciągu nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych. Natomiast, zaobserwowano jeden przypadek zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o nieznanej etiologii (po około 63 tygodniach od włączenia do badania; po dacie cut-off); ocena płynu mózgowo-rdzeniowy (CSF) kultury bakterii *Mycobacterium tuberculosis* i grzybów, a także analiza reakcji łańcuchowej polimerazy CSF, dały wynik negatywny na obecność bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. bacterial meningitis). Nie wykryto serotypu *N. meningitidis*, a pacjentka w dalszym ciągu kontynuowała udział w badaniu i przyjmowała rawulizumab.

#### 5.5.4.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up

[Redacted content]



## 6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) w populacji docelowej pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+), u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia (spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego).

Powyższy brak zakończonych, opublikowanych badań RWD dla rawulizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów może wynikać z faktu, iż produkt leczniczy Ultomiris® został około rok temu dopuszczony do obrotu – 28 kwietnia 2022 r. w Stanach Zjednoczonych [21], a pod koniec września 2022 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej [20] jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin.

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne ALXN-MG-501 (NCT04202341), w którym oceniane jest leczenie inhibitorami (CS) dopełniacza m.in. terapią rawulizumabem lub ekulizumabem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>4</sup>), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Do badania ALXN-MG-501 planowane jest włączenie 500 pacjentów. Celem badania będzie długoterminowa ocena efektywności praktycznej po zastosowaniu terapii inhibitorami (CS) dopełniacza, w tym rawulizumabem w oparciu ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmiany MG-ADL.

Ponadto, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Anderson 2023 [57] do aktualnie trwającego, jednośrodkowego (University of Kansas Medical Center) badania kohortowego oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w MG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Celem badania będzie retrospektywny przegląd pacjentów otrzymujących ww. nowe terapie w leczeniu MG (kryterium włączenia jest podpisanie zgody pacjenta oraz otrzymanie co najmniej jednej infuzji badanych leków), zarówno pod kątem oceny ich cech demograficznych, klinicznych oraz efektów terapeutycznych. Aktualnie dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki trwającego badania RWD (Anderson 2023) [57]

Badanie RWD	Wyniki i wnioski
Anderson 2023 [57] jednośrodkowe badanie kohortowe	Wyniki: 17 pacjentom przepisano rawulizumab lub efgartigimod. 11 pacjentów czeka na zatwierdzenie lub infuzję zgodnie z harmonogramem, a 3 pacjentów otrzymało pierwszą infuzję i ma zaplanowaną obserwację w klinice. 2 pacjentów ukończyło swoje pierwsze infuzje rawulizumabem i odbyło wizyty kontrolne. Wnioski: Badanie jest w toku; planowane jest włączenie od 25-30 pacjentów w nadchodzących miesiącach.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej w 2024 r. zidentyfikowano:

- Badanie Tokuyasu 2024 [58], w którym przedstawiono wyniki dotyczące leczenia ekulizumabem pacjentów z gMG AChR-Ab+ w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzące z japońskiego rejestru (dane z 2021 r.).

<sup>4</sup> <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341>

- ✓ W niniejszym rejestrze dostępne były dane dla 1710 pacjentów z miastenią uogólnioną, z czego 1106 chorych, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny. Leczenie ekulizumabem otrzymało 36 pacjentów, co stanowi zaledwie 3% pacjentów z gMG AChR-Ab+.
  - ✓ W badaniu *Tokuyasu 2024* analizowano również wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy po leczeniu ekulizumabem przeszli na leczenie rawulizumabem (N=15 pts.). Powyższa podgrupa pacjentów przyjmujących rawulizumab nie stanowi jednak przedmiotu niniejszej analizy (nieadekwatna populacja), a tym samym odstąpiono od jej szczegółowego przedstawienia.
  - ✓ Warto jednak zauważyć, że pacjenci otrzymujący leczenie rawulizumabem utrzymali korzystny profil odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji. Ponadto badanie kwestionariuszowe wykazało, że rawulizumab był terapią preferowaną względem ekulizumabu. Autorzy badania wskazują, że rawulizumab jest skuteczną terapią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u opornych na leczenie pacjentów z AChR+ gMG.
- Publikację *Zadeh 2023* [59], w której przedstawiono retrospektywny opis dwóch przypadków (*case reports*), którzy z powodu obecności uogólnionej miasteni AChR-Ab+ otrzymali leczenie ekulizumabem, a następnie przeszli na leczenia rawulizumabem. Mając na uwadze kryteria włączenia do programu lekowego dla ocenianej interwencji w zakresie uprzednio stosowanej terapii (tj. GKS, dwóch niesteroidowych leków immunosupresyjnych oraz terapii ratunkowej), badanie *Zadeh 2023* nie zostało opisane poniżej z powodu nieadekwatnej populacji; prezentowane wyniki nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.
  - Badanie *Konen 2024* [60], w którym przedstawiono opis przypadku (*case report*) pacjenta z uogólnioną miastenią oporna na wcześniejsze leczenie otrzymującego leczenie rawulizumabem.
    - ✓ Historia choroby oraz zastosowanego leczenia oraz wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej na podstawie badania *Konen 2024* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Opis efektywności praktycznej dla rawulizumabu na podstawie publikacji typu *case report*: *Konen 2024* [60]

Parametr	<i>Konen 2024</i> [57]
Rodzaj badania	Opis pojedynczego przypadku ( <i>case-report</i> )
Źródło finansowania	Dostęp <i>Open Access</i> ; finansowanie umożliwione i zorganizowane przez Projekt DEAL
Charakterystyka pacjenta oraz historia choroby	<p>Historia choroby pacjentki, u której zdiagnozowano miastenię uogólnioną z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny, u której wystąpił oporny na leczenie kryzys miasteniczny. Obserwowany kryzys miasteniczny został scharakteryzowany przez niewydolność oddechową i dysfagię, w konsekwencji prowadzący do konieczności zastosowanie intensywnej terapii.</p> <p>U 34-letniej kobiety z Niemiec z genetycznie uwarunkowaną miastenią uogólnioną w wywiadzie wystąpiło pogorszenie objawów nerwowo-mięśniowych, w tym tetrapareza, opadanie głowy, dysfagia, dyzartria i sporadyczne duszność.</p> <p>Osiem miesięcy przed tym zdarzeniem u kobiety obecne były łagodne objawy choroby. Jej diagnoza została MG została potwierdzona cztery miesiące wcześniej na podstawie obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (135 nmol/l; wartość referencyjna 0,25) oraz odpowiedzi na inhibitory esterszy acetylocholiny.</p> <p>Leczenie obejmowało terapię prednizolonem (20 mg/dzień) oraz pirydostygminą (120 mg/dzień). Rezonans magnetyczny wykluczył obecność gruczaka, a współistniejąca niedoczynność tarczycy była leczona lewotyrosyną.</p>
Zastosowane leczenie oraz jego wyniki	<p>Przy przyjęciu do szpitala pacjenta miała następujące wyniki: QMG=18 pkt., MG-ADL=11 pkt. oraz klasa IVa wg MGFA, w związku z tym niezwłocznie rozpoczęto dożylny wlew immunoglobulin (IVIg), zwiększono dawkę doustnej pirydostygminy do 360 mg/dobę i zastosowano wysoką dawkę prednizolonu (80 mg/dzień). Podsumowanie leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.</p>

Parametr	Komen 2024 [57]
	<p>Na podstawie ww. wykresu można stwierdzić, że przebieg choroby był wysoce oporny na leczenie. Pomimo, że pacjentka początkowo otrzymywała leczenie IVIg (130 g przez 3 dni) jej stan pogorszył się, objawiając się zmęczeniem oddechowym, zmniejszoną wymuszoną pojemnością życiową, oznakami nieskompensowanej kwasicy oddechowej, subiektywną dusznością z tachypneą i potrzebą podawania tlenu.</p> <p>Wymagało to przeniesienia pacjentki na intensywną terapię oraz dożylnego podania pirydostygminy i wdrożenia terapii immunoadsorpcyjnej (3 cykli), a następnie kolejnego kursu IVIg (30 g w ciągu 2 dni).</p> <p>Pomimo, że początkowo u kobiety nastąpiła poprawa, objawy ponownie się pogorszyły, na co wskazywały zmienne wyniki QMG między 18 a 25 dniami oraz klasyfikacje MGFA wahańce się między II a IV klasą. W związku z tym konieczny było zastosowanie kolejnego cyklu immunoadsorpcji (3 cykli).</p> <p>U pacjentki uzyskano poprawę objawów, a następnie podano rytuksymab (1000 mg) jako terapię podtrzymującą. Nie udało się jednak utrzymać poprawy stanu klinicznego i u kobiety nadal występowały objawy miasteniczne z wynikiem QMG=23 pkt. oraz MGFA klasy IVb. W rezultacie podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia rawulizumabem.</p>
Wyniki w zakresie leczenia rawulizumabem	<p>Okolo miesiąc po pierwszej wizycie pacjentki w szpitalu oraz tydzień po infuzji rytuksymabu, pacjentka otrzymała wlew rawulizumabu w dawce 3000 mg. Lek był dobrze tolerowany oraz u pacjentki nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Dwa tygodnie później stan pacjentki pozwolił na wypisanie ze szpitala. W momencie wypisu kobieta miała następujące wyniki: QMG=6 pkt. oraz MGFA klasy IIa.</p> <p>Przyjmowane przez pacjentkę leki obejmowały: prednizolon (20 mg/dobę), pirydostygminę (450 mg/dobę) i amoksylicynę (ponieważ nie można było przeprowadzić szczepienia przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem).</p> <p>Po wypisaniu ze szpitala pacjentka nie wykazywała pogorszenia stanu klinicznego podczas kolejnych wizyt. Świadczyły o tym stabilne wyniki kliniczne oraz zaobserwowana poprawa w zgłaszanych przez siebie wynikach.</p> <p>Na szczególną uwagę zasługują zmniejszenie wyniku MG-ADL po wypisaniu ze szpitala, który spadł z 4 punktów podczas początkowej oceny (7 tygodni po pierwszym podaniu rawulizumabu) do 2 punktów podczas kolejnej oceny (13 tygodni po pierwszym podaniu rawulizumabu). Podobnie, wyniki jakości życia w skali MG-QOL 15 wskazują na istotną poprawę, spadając z 14 punktów podczas pierwszej wizyty po wypisie ze szpitala do 7 punktów podczas drugiej wizyty (redukcja o 7 pkt.), odzwierciedlając znaczącą poprawę jakości życia. Do czasu ostatniej wizyty dawka prednizolonu została skutecznie zmniejszona do 20 mg/dobę (dawka pirydostygminy nadal wynosiła 450 mg/dobę). Do czasu ostatniej wizyty, tj. po trzech cyklach terapii rawulizumabem, u pacjentki nie zaobserwowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych oraz stan kobiety nie wykazywał oznak pogorszenia stanu klinicznego.</p>

Parametr	Konon 2024 [57]
Wnioski	<p>Publikacja Konon 2024 przedstawia pierwsze zastosowanie terapii rawulizumabem u pacjentki z ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorbpcję i rytuksymab. Podanie rawulizumabu w fazie zaostrzenia doprowadziło w ciągu tygodnia do znacznej poprawy funkcji nerwowo-mięśniowych, takich jak połykanie, oddychanie i siła mięśni. Poprawa ta była utrzymywana się przez 19-tygodniowy okres obserwacji, z dalszą poprawą w zakresie oceny MG-ADL, jak również jakości życia, którą zaobserwowano po drugim wlewie rawulizumabu.</p> <p>Biorąc pod uwagę stabilność kliniczną u pacjentki otrzymującej terapię rawulizumabem przez cały okres obserwacji oraz zadowolenie wynikające ze zmniejszonej częstotliwości wizyt w naszym ośrodku, leczenie rawulizumabem będzie kontynuowane. Początkowe leczenie rytuksymabem mogło potencjalnie doprowadzić do trwałej poprawy. A zatem, istnieje możliwość rozważenia obniżenia intensywności trwającej terapii rawulizumabem w przyszłości. Taka decyzja będzie uzależniona od bieżącej oceny stanu pacjenta i głębszego zrozumienia długoterminowych skutków związanych z tymi terapiami.</p> <p>Podsumowując, u omawianego pacjenta odnotowano prawie całkowite ustąpienie objawów nerwowo-mięśniowych po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem.</p> <p>Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zastosowanie terapii rawulizumabem jest terapią wysoce skuteczną oraz bezpieczną w przypadku opornych na wcześniejsze leczenie pacjentów, u których doszło do przełomu miastenicznego.</p>

## 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Ultomiris® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

### 7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [17], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Ultomiris® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [49].
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [50].
- *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [51].
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [52].
- *Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)* ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [53].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *Medline*, *Embase* oraz *Cochrane Library* (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 29.04.2024 r.). Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych (EMA, FDA, *WHO Uppsala Monitoring Centre*, MHRA) przeprowadzono do dnia 03.06.2024 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultomiris® [13].

### 7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultomiris®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 19 lipca 2023 r.) Ultomiris® [13].

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu (w postaci dożylniej) są: ból głowy (24,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,4%), zapalenie nosa i gardła (13,8%) i biegunka (11,9%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.

#### Wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (postacie dożylnie). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji narządów i układów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości

Tabela 27. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [13]

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła	Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie meningokokowe <sup>a</sup> , zakażenie gonokokowe <sup>b</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Reakcja anafilaktyczna <sup>c</sup> , nadwrażliwość <sup>d</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty, ból brzucha, nudności, niestrawność	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Pokrzywka, świąd, wysypka	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, kurcze mięśni	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Gorączka, choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie, zmęczenie	-
Uszty, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Reakcja związana z infuzją	-

<sup>a</sup> Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”

<sup>b</sup> Zakażenie gonokokowe obejmuje rozlane zakażenie gonokokowe

<sup>c</sup> Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<sup>d</sup> Nadwrażliwość jest terminem grupowania dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związku przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa/zapalenie mózgu

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u  $< 1\%$  pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) lub chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) i byli wcześniej zaszczepieni.

U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

#### Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały często ( $\geq 1\%$ ). Zdarzenia te, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowym charakterze, obejmowały ból pleców, ból brzucha, kurcze mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dreszcze, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość na lek (reakcja alergiczna), zaburzenia smaku i senność. Te reakcje nie wymagały przerwania leczenia rawulizumabem.

#### Immunogenność

W badaniach pacjentów dorosłych z PNH (N=475), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N=13), badaniach pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*) (N=89), badaniu pacjentów z gMG (N = 86) i w badaniu pacjentów z NMOSD (N = 58) stwierdzono 2 (0,3%) przypadki występowania przeciwciał przeciwciał w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego pacjenta dorosłego z PNH i u jednego pacjenta dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwciał miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

## 7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIPIB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [49], Food and Drug Administration [50], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [51], WHO-UMC [52] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [53].

### Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA [50], nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris® z wyjątkiem raportów FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Są to okresowe sprawozdania dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Zidentyfikowano łącznie 4 971 zgłoszeń (aktualność danych na stronie FAERS: 31.03.2024 r.) dotyczących produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumabu) [56]. Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD). W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zgłoszenia ( $>2\%$ ).

Tabela 28. Najczęściej ( $>2\%$ ) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) (FAERS) [56]; data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2024 r.

Zgłoszenia	Celkowa liczba zgłoszeń (4 971 zgłoszeń*)
Zmęczenie	714 (14,36%)
Użycie off-label	387 (7,79%)
Ból głowy	360 (7,24%)

Zgłoszenia	Celkowa liczba zgłoszeń (4 971 zgłoszeń*)
Astenia	329 (6,62%)
Nieskuteczność leku	313 (6,30%)
Obniżenie poziomu hemoglobiny	203 (4,08%)
Duszność	198 (3,98%)
Oslabienie mięśni	193 (3,92%)
Złe samopoczucie	187 (3,76%)
Hemoliza	183 (3,68%)
Ból pleców	181 (3,64%)
Nudności	157 (3,16%)
Ból	149 (3,00%)
Biegunka	146 (2,94%)
Skrócenie odpowiedzi terapeutycznej	145 (2,92%)
Miastenia uogólniona (gMG)	142 (2,86%)
Nieprawidłowe samopoczucie	141 (2,84%)
Artralgia (ból stawów)	133 (2,72%)
Podwójne widzenie	129 (2,60%)
Zawroty głowy	128 (2,57%)
Covid-19	119 (2,39%)
Dystagia	116 (2,33%)
Ból kończyn	113 (2,27%)
Zapalenie nosogardzieli	111 (2,23%)
Zaburzenia chodu	107 (2,15%)
Gorączka	103 (2,07%)
Pogorszenie stanu zdrowia	101 (2,03%)

\*w tym 1063 (21,38%) u pacjentów ≥18 lat, 92 u pacjentów <18 lat, a w przypadku 3816 (76,77%) nie podano wieku pacjenta

#### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono wykaz leków objętych dodatkowym monitoringiem (EMA/245297/2013 Rev. 113\*, Human Medicines Division) [54], wersja z dnia 24.05.2024 r.), w którym figuruje produkt leczniczy Ultomiris® (data dodania do wykazu: lipiec 2019).

Nie zidentyfikowano na stronie EMA innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.

#### MHRA, WHO-MC, URPLW&PB

Na stronach Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.



#### WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [55], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 29. Działania niepożądane [ang. adverse drug reactions, ADR] raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Ultomiris® [55]; data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2024 r.

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR (5 230 zgłoszeń*)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	425 (4%)
Zaburzenia w obrębie serca	93 (1%)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	12 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	56 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	15 (0%)
Choroby oczu	364 (3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	697 (6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2382 (21%)
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	66 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	120 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	890 (8%)
Urazy, zatrucia i powiktania proceduralne	989 (9%)
Badania laboratoryjne	870 (8%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	134 (1%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	837 (7%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	39 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	1150 (10%)
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	18 (0%)
Problemy z produktem	42 (0%)
Zaburzenia psychiczne	317 (3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	209 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	22 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	616 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	306 (3%)
Uwarunkowania społeczne	36 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	206 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	323 (3%)

\*w tym 1132 (20%) u pacjentów ≥18 lat, 121 u pacjentów <18 lat, a w przypadku 3977 (76%) nie podano wieku pacjenta

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ultomiris®, aktualne na dzień 03 czerwca 2024 r.

## 8. WNIOSKI

### 8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [14].

Analiza efektywności klinicznej (AKL) dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana we wrześniu 2023 r. Aktualizację AKL przeprowadzono w maju/czerwcu 2024 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.31.2024.3.DN, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania, MW) [29]. Aktualizacja obejmuje dostosowanie analizy tak, aby w pełni odpowiadała aktualnym zapisom projektu programu lekowego po zmianach zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz obowiązującym w Polsce regulacji prawnych dotyczących analiz załączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań [17], Ustawa o refundacji [18]), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [19], uwzględnienie dodatkowego komparatora, który został objęty refundacją pod dacie złożenia wniosku oraz dodatkowych niezgodności wskazanych przez analityków AOTMIIT w ramach Minimalnych Wymagań [29]. Porównanie z efgartigimodem alfa przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną [redacted] seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+) [redacted] u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia [redacted]

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w dalszym ciągu w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-Ab+, u których objawy choroby utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia [redacted]

[redacted] a zatem muszą mierzyć się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, niewystarczającym leczeniem oraz jego skutkami ubocznymi.

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® (na dzień złożenia wniosku) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotretsat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza/plazmafereza).

Ponadto, w oparciu o przeprowadzoną aktualizację analizy w 2024 r. zasadnym jest również porównanie ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – terapia dostępna od 01 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego B.157 (należy podkreślić, że na etapie złożenia wniosku ww. terapia nie była objęta refundacją w Polsce).

W ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) uwzględniony zostanie dodatkowy komparator wskazany przez AOTMT tj. produkt leczniczy Vyvgart® podawany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC). Porównanie z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, wytyczne postępowania terapeutycznego, praktykę kliniczną, opcje terapeutyczne refundowane w populacji docelowej na dzień złożenia wniosku, jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej, w ramach niniejszego dokumentu uwzględniono:

- Bezpośrednie porównanie RAV+SoC z PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (≥18 lat, II-IV klasa MGFA, MG-ADL ≥6 pkt.) – badanie CHAMPION MG.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej uwzględniono dane post-hoc:

- *Bril 2023* [39]: materiały konferencyjne do badania CHAMPION MG analizujące efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na stosowanie wcześniejszego leczenia dożylnymi immunoglobulinami;
- *Howard 2024* [37]: publikacja pełnotekstowa do badania CHAMPION MG analizująca efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤2 vs >2 lata).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że rawulizumabu stosowany wraz z terapią standardową (RAV+SoC) w analizowanej populacji docelowej cechuje się istotnie lepszą skutecznością, niż PLC+SoC w zakresie oceny czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL (I-rzędowy punkt końcowy) oraz ilościowej oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii wg skali QMG. U pacjentów leczonych przez 26 tyg. ocenianą interwencję odnotowano istotną statystycznie poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL ( $p<0,001$ ) względem wartości wyjściowych w porównaniu z grupą kontrolną (PLC+SoC). Statystycznie istotna poprawa MG-ADL następowała już po 1. tygodniu od rozpoczęcia leczenia ( $p<0,05$ ) i utrzymywała się w ciągu całego okresu leczenia. Analiza w podgrupach wykazała ponadto, że bez względu na status uprzednio stosowanej terapii IVIg oraz niezależnie od czasu, kiedy zostali włączeni do badania (leczenia) po otrzymaniu diagnozy MG (≤2 vs >2 lata) obserwowana jest wyższość ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w zakresie oceny MG-ADL oraz QMG (*Bril 2023*, *Vu 2024*).

W analizowanej populacji pacjentów leczonych RAV+SoC zaobserwowano istotnie wyższą w porównaniu do PLC+SoC częstość występowania, zarówno klinicznej odpowiedzi w skali MG-ADL zdefiniowanej jako poprawę (redukcję) o ≥3 pkt. względem wartości początkowych (56,7% vs 34,1%;  $p=0,049$ ), jak również klinicznej odpowiedzi w skali QMG zdefiniowanej jako poprawę o ≥5 pkt. względem wartości początkowych (30,0% vs 11,3%;  $p=0,0052$ ). Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano statystycznie istotne różnice w szansie wystąpienia obu punktów końcowych na korzyść ocenianej interwencji. Jednocześnie należy podkreślić, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) w skali QMG wynosi 3 punkty; prawie połowa pacjentów z RAV+SoC (44,8%) vs 24,2% z grupy PLC+SoC uzyskała tak zdefiniowaną odpowiedź QMG.

Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną uzyskano również w przypadku pozostałych kategorii odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (poprawa o 24 pkt., 25 pkt., 26 pkt.) oraz QMG (poprawa 24 pkt., 26 pkt., 27 pkt., 28 pkt.).

Wyniki skuteczności (MG-ADL) uzyskane zarówno podczas randomizowanej fazy badania (26 tyg.), jak i przedłużonej (50 tyg.) dla [REDACTED] są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogółem (ITT), [REDACTED]

Zastosowanie leczenia rawulizumabem wpływa na ogólną poprawę jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów określonej na podstawie kwestionariusza MG-QoL-15r, jak również w zakresie objawów neurologicznych dot. zmęczenia (*Neuro-QoL-Fatigue*). W obu ww. skalach jakości życia obserwowano większą redukcję punktów względem wartości wyjściowych w grupie rawulizumabu niż w grupie kontrolnej.

Wyniki badania CHAMPION MG wskazują ponadto, że obserwowana skuteczność rawulizumabu ma korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej. Zarówno odsetki pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej ogółem (9% vs 16%), jak również terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów (8% vs 13%) były niższe wśród pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), niż w grupie PLC+SoC.

Porównawcza analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o 26-tygodniowe wyniki badania CHAMPION MG wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa rawulizumabu (RAV+SoC) względem grupy kontrolnej (PLC+SoC). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych pomiędzy RAV+SoC vs PLC+SoC. Nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych oraz zgonów związanych zastosowanym leczeniem rawulizumabem.

Wraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa i potencjałem inhibitorów C5 do zapewnienia kontroli objawów przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na GKS, wyniki analiz post-hoc (*Vu 2024*) sugerują, że rawulizumab jest skuteczną opcją leczenia we wczesnych lub późnych stadiach MG. Pomimo, że różnica w efektach leczenia dla omawianych podgrup pacjentów ( $\leq 2$  vs  $>2$  lat od diagnozy MG) nie wykazała istotności statystycznej, numerycznie większą poprawę obserwowano u pacjentów, którzy wcześniej zostali włączeni do leczenia RAV+SoC po otrzymaniu diagnozy ( $\leq 2$  lat), co może uzasadniać dalsze badania nad potencjalnymi korzyściami z jego stosowania we wczesnym stadium choroby.

Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia. Leczenie rawulizumabem charakteryzuje się przewidywalnym i korzystnym schematem dawkowania. Lek podawany jest w infuzji dożyłnej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu roku.

Podsumowując, rawulizumab jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną o dobrym profilu bezpieczeństwa, stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z obecnością przeciwciał anti-AChR. Dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, rawulizumab zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie docelowej populacji pacjentów, bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia. Leczenie rawulizumabem charakteryzuje się przewidywalnym i korzystnym schematem dawkowania. Lek podawany jest w infuzji

\* [REDACTED]

dożyłnej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu roku [13]. RAV+SoC stanowi zatem skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w docelowej populacji chorych.

Szybka poprawa w zakresie MG-ADL po zastosowaniu rawulizumabu odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Zdaniem ekspertów klinicznych trwała skuteczność rawulizumabu, w tym korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej, może zmniejszyć obciążenie chorobą. Z kolei, trwała poprawa kliniczna osiągnięta dzięki stałemu i przewidywalnemu dawkowaniu pomaga radzić sobie z nieprzewidywalnością przewlekłej, zmiennej choroby i obciążeniem związanym z chorobą i może prowadzić do zwiększenia aktywności pacjentów oraz ich opiekunów [24].

Wprowadzenie refundacji produktu Ultomiris® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do skutecznego leczenia dla pacjentów z gMG i AChR-Ab+ i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Finansowanie rawulizumabu pozwoli na uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi na leczenie (MG-ADL, QMG) w zakresie szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach (kontrola objawów choroby), przy równoczesnej poprawie jakości życia (w tym odczuwanego zmęczenia) oraz przyczyni się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów. Ponadto w przypadku wprowadzenia refundacji rawulizumabu ograniczone zostanie zużycie terapii ratunkowej, w tym przede wszystkim zużycie deficytowych immunoglobulin, które będą mogły być wykorzystane dla innych pacjentów np. dla pacjentów z niedoborami odporności.

## 8.2. Wnioski z długoterminowej analizy efektywności klinicznej

Celem przedstawienia długoterminowych danych dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu (RAV+SoC) przedstawiono wyniki przedłużonego badania CHAMPION OLE (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT), w którym wszyscy pacjenci po zakończeniu 26-tyg. randomizowanego badania CHAMPION MG, mogli przejść do fazy extension, podczas której otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat) – dostępne są wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (publikacja Meisel 2023), jak również końcowe wyniki dla 164-tygodniowego okresu leczenia ocenianą interwencją (materiały konferencyjne Vu 2024). [REDAKTOWANE]

W oparciu o przeanalizowane dane można stwierdzić, że długoterminowa terapia rawulizumabem stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji negatywnego wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie pacjentów wg skali MG-ADL, redukcję nasilenia klinicznych objawów choroby wg QMG, jak również poprawę jakości życia wg kwestionariusza MG-QoL 15r oraz objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue.

Długoterminowa terapia rawulizumabem (60 tyg. oraz 164 tyg.) pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie oraz statystycznie poprawy stanu zdrowia w zakresie wykonywania czynności dnia codziennego (skala MG-ADL) oraz redukcję nasilenia klinicznych objawów miastonii wg skali QMG. Korzystny efekt terapii rawulizumabem widoczny był już po pierwszych 2-4 tygodniach leczenia, a następnie został wzmocniony oraz podtrzymany podczas całego, 164. tyg. okresu terapii.

Po 60 tyg. terapii RAV+SoC wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia wg kwestionariusza MG-QoL- 15r oraz Neuro-QoL-Fatigue, względem wartości wyjściowej raportowanej na początku badania.

[REDAKTOWANE] są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania. [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego ogółem wyniosła 44,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w pierwszym roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu, wzrasta do 61,6 zdarzeń na 100 pacjentolat podczas stosowania PLC+SoC (randomizowany okres badania; RCP), a następnie ulega znaczącej redukcji do 17,8 zdarzeń na 100 pacjentolat podczas całego okresu badania w grupie leczonej rawulizumabem. Długoterminowa terapia rawulizumabem prowadzi do znaczącej, 59,8% redukcji w częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, względem wartości raportowanej przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz 71,1% redukcji w zakresie pogarszającego się stanu klinicznego pacjentów względem terapii bez rawulizumabu (PLC+SoC). Długotrwała skuteczność rawulizumabu przełożyła się również na redukcję konieczności zastosowania terapii ratunkowej, skutkując zmniejszeniem obciążenia chorobą.

Podczas 34-tygodniowego okresu *extension* u 28,0% pacjentów możliwe było zmniejszenie dobowej dawki kortykosteroidów, natomiast 6,2% pacjentów nie wymagało już stosowania terapii kortykosteroidami (GKS) ze względu na poprawę stanu klinicznego. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastonii podczas leczenia rawulizumabem.

[REDACTED]

A zatem, wyniki przedłużonej fazy badania *CHAMPION OLE* wskazują, że zastosowanie rawulizumabu przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) w docelowej populacji pacjentów dorosłych z gMG.

Rawulizumab analogicznie jak ekulizumab (ECU) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw składowej C5 dopełniacza. Oba leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu gMG oraz posiadają taki sam mechanizm działania. Dostępny w UE od 2022 r. rawulizumab został zbudowany na bazie ekulizumabu. Częsteczka ekulizumabu została zmodyfikowana tak, aby zapewnić wydłużony okres półtrwania, co skutkuje przedłużonym działaniem i możliwością rzadszego podawania leku (infuzje podtrzymujące rawulizumabem co 8 tygodni [13] vs ekulizumabem co 2 lub 3 tygodnie<sup>20</sup>).

Ze względu na fakt, iż rawulizumab stanowi nowo zarejestrowaną opcję leczenia w docelowej populacji chorych, nie są jeszcze dostępne badania obserwacyjne analizujące wpływ terapii RAV na stan zdrowia pacjentów w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania RWE, RWD). Niemniej jednak w przypadku ekulizumabu, leku będącego dłużej na rynku, dysponujemy już wynikami takich badań obserwacyjnych. Z uwagi, że oba leki wykazują duże podobieństwo i charakteryzują się takim samym mechanizmem działania można założyć, że efekt ograniczenia stosowania GKS będzie podobny dla obu leków.

[REDACTED]

<sup>20</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814/138449/anc\\_138449\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814/138449/anc_138449_pl.pdf)

[REDACTED]

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw składowej CS dopełniacza takich jak rawulizumab oraz ekulizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji dawki kortykosteroidów, jak również ograniczenia ich przewlekłego stosowania. Leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [24], a zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia rawulizumabem będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia i redukcję obciążenia chorobą analizowanej populacji pacjentów.

Profil bezpieczeństwa wykazany podczas 26 tyg. randomizowanego okresu badania jest zbliżony z wynikami oceny długoterminowej, co pozwala wnioskować, że długoterminowa terapia rawulizumabem nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Bez względu na długość obserwacji, leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, z udziałem rawulizumabu jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, częstość występowania AEs jest korzystny.

### 8.3. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest rawulizumab (produkt leczniczy Ultominis®), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), wykazała, że rawulizumab jest lekiem dobrze tolerowanym o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Ultominis® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych, spośród których najczęstszymi AEs o dowolnym stopniu nasilenia były: ból głowy (24,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,4%), zapalenie nosa i gardła (13,8%) i biegunka (11,9%). Natomiast najcięższymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania rawulizumabu są zakażenie meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.
- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 4 971 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultominis® (rawulizumab). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji

[REDACTED]

- pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD).
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono wykaz leków objętych dodatkowym monitoringiem, w którym figuruje produkt leczniczy Ultomiris® (data dodania ocenianej interwencji do wykazu: lipiec 2019 r.). Ponadto nie zidentyfikowano na stronie EMA innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.
  - Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Ultomiris® w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
  - Na stronach URPLWMPB, MHRA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris®.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, z udziałem rawulizumabu jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, częstość występowania AEs jest korzystny. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia.



## 9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Nie zidentyfikowano wyników badań obserwacyjnych (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real world data*, RWD) dla rawulizumabu podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC) we wnioskowanej populacji pacjentów. Brak badań RWD wynika z faktu, iż rawulizumab został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2022 r. zarówno w USA [21], jak i w UE [20]. Należy jednak zauważyć, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne ALXN-MG-501 (NCT04202341), w którym oceniane jest leczenie inhibitorami CS dopełniacza (rawulizumabem lub ekulizumabem) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (N=500 pts.). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>15</sup>), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Ponadto, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Anderson 2023 [57] do kolejnego, również aktualnie trwającego, jednośrodkowego (University of Kansas Medical Center) badania kohortowego oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w MG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (m.in. ocenę efektów leczenia). Dodatkowo, opisano przypadek pacjentki (Konan 2024) z gMG AChR-Ab+ oraz ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorcję i rytuksymabem, u której zastosowanie terapii rawulizumabem przyniosło prawie całkowite ustąpienie objawów [60].
- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych tylko w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

<sup>15</sup> <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341>

## 10. DYSKUSJA

### 10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (rawulizumab) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Ultominis® nie zastosowano również ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne spełniające predefiniowane kryteria PICOS: *Sacca 2023* [46], *Chen 2023* [47] oraz *Ma 2024* [48], w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo innowacyjnych terapii m.in. rawulizumabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Szczegółowa analiza ww. przeglądu została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultominis® (na dzień złożenia wniosku) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care, SoC*) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab), a w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza).

W oparciu o przeprowadzoną aktualizację analizy w 2024 r. zasadnym jest również porównanie ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – terapia dostępna od 01 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego B.157 (należy podkreślić, że na etapie złożenia wniosku ww. terapia nie była objęta refundacją w Polsce).

W ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) uwzględniony zostanie dodatkowy komparator wskazany przez AOTMIT tj. produkt leczniczy Vyvgart® podawany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC). Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC zostanie przygotowana w osobnym dokumencie stanowiącym odpowiedź na pismo dot. MW.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 29.04.2024 r. w bazach medycznych oraz do dn. 27.05.2024 r. w rejestrach badań nieopublikowanych) zidentyfikowano 1 pierwotne, opublikowane randomizowane badanie kliniczne – CHAMPION MG (NCT03920293), bezpośrednio porównujące efekty leczenia rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC)

z placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny.

Wyniki rejestracyjnego badania CHAMPION MG przedstawione zostały w publikacji głównej Vu z 2022 roku (wraz z dostępnym suplementem) [31]. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji Vu 2023 (ocena immunogenności) [32], raportu EMA 2022 [33], wyników przedstawionych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [34], materiałów konferencyjnych (*Bril 2023* [39], *Muppidi 2023* [40]) oraz [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto na etapie aktualizacji AKL zidentyfikowano publikację Howard 2024 [37], w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (<2 vs >2 lata). Wyniki ww. analizy *post-hoc* przedstawiono w Załączniku 11.5.

[REDACTED]

Badanie CHAMPION MG stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. Metodologicznie jest opublikowanym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy (podtyp IIA) typu *double-blind*, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w celu wykazania przewagi (ang. *superiority trial*) RAV+SoC nad interwencją kontrolną (PLC+SoC) i stanowiło podstawę analizy efektywności klinicznej.

Badanie CHAMPION MG stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Ponadto, wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu CHAMPION MG po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść do otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). Zidentyfikowano pełnotekstową publikację Meisel 2023 [41], w której przedstawione zostały wyniki RAV+SoC dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT), zarówno dla oceny skuteczności leczenia (MG-ADL, QMG), jakości życia, jak i bezpieczeństwa. Natomiast, wyniki końcowe badania CHAMPION OLE obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) przedstawiono w postaci materiałów konferencyjnych: Vu 2024 [45]. A zatem, dostępne są wyniki oceniające wpływ ocenianej interwencji m.in. na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, które potwierdzają długoterminowe utrzymywanie się efektu w czasie.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano wyników badań obserwacyjnych z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (RAV+SoC) stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów. Brak badań RWD wynika z faktu, iż rawulizumab został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2022 r. zarówno w USA [21], jak i w UE [20]. Należy jednak zauważyć, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne ALXN-MG-501 (NCT04202341), w którym oceniane jest leczenie inhibitorami CS dopelniacza (rawulizumabem lub ekulizumabem) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (N=500 pts.) – szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Ponadto, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Anderson 2023 [57] do kolejnego trwającego badania kohortowego (jednoośrodkowego) oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania planowane jest włączenie 25-50 pacjentów; aktualnie do badania włączono 17 pacjentów, z czego 2 otrzymało już swoje pierwsze infuzje rawulizumabem oraz odbyło wizyty kontrolne. Dodatkowo, opisano przypadek pacjentki (Konan 2024) z gMG AChR-Ab+ oraz ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorbpcję i rytuksymabem, u której zastosowanie terapii rawulizumabem przyniosło prawie całkowite ustąpienie objawów [60].

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultominis®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

## 10.2. Wybór komparatora

Pierwotne uzasadnienie wyboru komparatora zostało opracowane we wrześniu 2023 r. Informacje zawarte w analizie były zatem aktualne na dzień złożenia wniosku (październik 2023 r.), a przyjęty w raporcie HTA wybór komparatora w postaci SoC należy uznać za uzasadniony oraz zgodny z minimalnymi wymaganiami.

W odpowiedzi na minimalne wymagania zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.31.2024.3.DN [29], jak również biorąc pod uwagę uruchomienie programu lekowego B.157 dla miastonii (od kwietnia 2024 r.) oraz zmiany wprowadzone do programu na etapie jego uzgadniania z MZ, wybór komparatora przyjęty do analizy został przeanalizowany powtórnie.

Aktualizacji wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [17, 18] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Oceniana interwencja (rawulizumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, który w sposób swoisty wiąże się z białkiem CS dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na białko CSa i CSb, zapobiegając utworzeniu kompleksu atakującego błonę, który u pacjentów z miastenią powstaje w złączu nerwowo-mięśniowym i prowadzi do upośledzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [13, 24]. Długodziałający inhibitor CS (rawulizumab) zapewnia szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza [24].

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego (polskie oraz zagraniczne) wskazują, że leczenie miastonii rozpoczyna od doustnych leków należących do inhibitorów acetylocholinoesterazy (najczęściej bromek pirydostygminy jako zalecany lek pierwszego rzutu). W przypadku braku poprawy stosuje się leki immunosupresyjne: GKS, azatioprynę (zwykle jako terapię dodaną do GKS), cyklofosfamid (ciężki przebieg MG), cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus, albo przeprowadza się zabieg chirurgiczny (tymektomię). Rytuksymab jest terapią immunosupresyjną, która również należy rozważyć na wczesnym etapie choroby (lek pierwszego rzutu) dedykowaną przede wszystkim populacji pacjentów MuSK-dodatnich. Z kolei, w przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne – dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz wymiana osocza/ plazamferesa.

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że dorośli pacjenci z miastenią uogólnioną mają w Polsce powszechny dostęp do terapii standardowej obejmującej: leczenie objawowe (bromek pirydostygminy), GKS, niesteroidowe leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat lub mykofenolan mofetylu) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (dożylnie immunoglobuliny, wymiana osocza). Obecnie w Polsce dysponujemy zatem lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami

o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią [23, 24, 25].

Należy zauważyć, że od kwietnia 2024 r. w Polsce jest dostępny program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, w którym finansowane są dwie substancje czynne: efgartigimod alfa [16].

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 kwietnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [19] do leków aktualnie refundowanych we wskazaniu miastonii należą: inhibitory acetylocholinoesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny (dożylnie).

Opinia eksperta klinicznego (konsultacje przeprowadzone w 2023 r.) w dziedzinie neurologii i chorób rzadkich wskazywała, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*) obejmującej: inhibitory cholinesterazy, GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza) [25].

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną powszechną praktyką kliniczną (na dzień złożenia wniosku) dla analizowanej populacji (dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny spełniających kryteria proponowanego programu lekowego) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinoesterazy (bromek pinydostygminy), glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (m.in.: azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny, wymiana osocza).

Powyższy wybór SoC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [17, 18], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [16]).

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzonej jako odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań, za dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto efgartigimod alfa, który od 1 kwietnia 2024 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.157. Porównanie z efgartigimodem alfa przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

### 10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby ocenić podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

[REDACTED]

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną [REDACTED] seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+) [REDACTED] u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. unmet need) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+, którzy muszą mierzyć się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, utrzymującymi się objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie pomimo wcześniejszego leczenia oraz jego skutkami ubocznymi. Zdaniem eksperta klinicznego (prof. Agnieszki Marii Słowik, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii) największym problemem związanym z aktualnie powszechnie dostępnymi standardowymi terapiami w Polsce są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów [23]. Potrzeba refundacji ravulizumabu w terapii miastonii jest wskazywana oraz rekomendowana przez polskich ekspertów klinicznych. Umożliwienie dostępu do nowych, zarejestrowanych w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [24].

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonym do niniejszego raportu badaniu CHAMPION MG w populacji docelowej.

Do udziału w badaniu CHAMPION MG zakwalifikowano dorosłych pacjentów (≥18 lat) z masą ciała ≥40 kg oraz zdiagnozowaną miastenią uogólnioną (≥6 miesięcy przez skринingiem) i dodatnim wynikiem testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin, II-IV klasy wg klasyfikacji klinicznej MGFA oraz wynikiem MG-ADL ≥6 pkt. Kryteria włączenia precyzują również konieczność wykonania szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (*Neisseria meningitidis*), czy możliwości kontynuowania w czasie trwania badania terapii standardowej (inhibitorami cholinesterazy, GKS, czy niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi). Z badania wyłączało m.in. pacjentów: z aktywnym lub nieleczonym grasiczakiem, rakiem grasicy lub innym nowotworem złośliwym grasicy (chyba że został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez 25 lat przed badaniem przesiewowym), przeprowadzoną tymektomią w ciągu 12 miesięcy, zakażeniem *N. meningitidis*, a także pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. ekulizumab) lub planujących zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego CHAMPION MG zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Mając jednak na uwadze fakt, że do badania włączano pacjentów II-IV klasy MGFA, którzy w ciągu ostatnich dwóch lat byli leczeni co najmniej jedną terapią immunosupresyjną (95% populacji w badaniu) można założyć, iż powyższe kryterium zostało spełnione.

Zgodnie z ww. kryteriami włączenia wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania mogli kontynuować przyjmowanie terapii standardowej (SoC).

Leczenie glikokortykosteroidami uprzednio stosowało 69% pacjentów. Ponadto, większość (97%) pacjentów włączonych do badania była leczona co najmniej jednym lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami immunoglobulin w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem do badania.

Podsumowując, [REDAKTOWANE] zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla rawulizumabu, a kryteria kwalifikacji, jak wykluczenia chorych z omawianego badania były przedstawione szczegółowo. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana we włączonym badaniu klinicznym dla rawulizumabu [REDAKTOWANE] populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Ultomiris® w analizowanym wskazaniu.

Schemat zastosowanego leczenia rawulizumabem w badaniu CHAMPION MG zakładał podanie dawki nasycającej (dzień 1) drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących, przy czym podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane były co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg). Dodatkowo wszyscy pacjenci poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus) lub przyjmujący inhibitory acetylocholinoesterazy mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania. Dozwolone było także stosowanie leków ratunkowych (w tym wysokich dawek kortykosteroidu, zabiegów PLEX/PP lub IVIg), jeśli u pacjenta wystąpiło pogorszenie kliniczne zgodnie z określeniem w protokole badania. Powyższe zapisy w zakresie możliwości zastosowania terapii standardowej są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris®, zgodnie z którą rawulizumabu jest stosowany jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia.

A zatem, dawkowanie i sposób podania rawulizumabu w badaniu klinicznym CHAMPION MG włączonym do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku określonym w ChPL oraz we wnioskowanym PL.

Analizowane badanie kliniczne CHAMPION MG charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji – 26-tygodniowa faza badania randomizowanego oraz dodatkowe 4 lata fazy przedłużonej (extension). W publikacji Meisel 2023 (CHAMPION OLE) przedstawiono wyniki w zakresie terapii rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) dla mediany okresu obserwacji (follow-up) wynoszącej 442 dni (zakres: 243; 466) oraz mediany czasu trwania terapii 421 dni (zakres: 14-442 dni). Natomiast w materiałach konferencyjnych Wu 2024 przedstawione zostały wyniki końcowe fazy extension obejmującej łącznie 164 tyg. (dodatkowe 138 tyg. po 26 tyg. podczas fazy RCT); mediana czasu trwania rawulizumabem wyniosła 759 dni (zakres: 14-1265 dni).

Należy podkreślić, iż okres leczenia (26 tyg. fazy RCT + 34 tyg. fazy extension) w badaniu rejestracyjnym CHAMPION MG został uznany jako wystarczający i zaakceptowany przez urzędy ds. rejestracji leków, w tym EMA. Można zatem stwierdzić, że aktualnie dostępne dane dla rawulizumabu (26 tyg. fazy RCT + 138 tyg. fazy extension) charakteryzują się wystarczająco długim okresem obserwacji do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej, wytyczne metodologiczne EMA zawarte w dokumencie „Guideline on clinical trials in small populations” [26], publikację Thomsen 2020 „Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis” [27], a także polski raport z 2023 r. dot. miastonii i uwzględnione w nich wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszczyk 2023 [24]) oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [28].

W omawianym badaniu CHAMPION MG oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności, jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z gMG. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena wykonywania czynności dnia codziennego w przebiegu miastonii wg skali MG-ADL, przedstawiona w postaci średniej zmiany łącznej liczby punktów wg MG-ADL w 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej.



Uwzględniono również ocenę dotyczącą zmiany łącznej punktacji w ilościowej skali oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (QMG) od wizyty początkowej do 26. tygodnia. Pozostałe punkty końcowe we włączonym badaniu stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie (MG-ADL, QMG), jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych oraz perspektywy pacjenta (ocena jakości życia: MG-QoL-15r, *Neuro-QoL-Fatigue*). Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne wydają się spełniać kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

Podsumowując, zewnętrzną wiarygodność badań oceniających efektywność kliniczną rawulizumabu należy uznać za wysoką. Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia, które zwykle stanowią odzwierciedlenie kryteriów zastosowanych w ramach badań klinicznych dla danej interwencji. Również i w tym przypadku zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji chorych do PL zawierają się w kryteriach włączenia do badania klinicznego dla RAV+SoC. Można zatem oczekiwać, że w przypadku stosowania rawulizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej efekty zdrowotne będą zbliżone do wyników obserwowanych w warunkach kontrolowanych.

#### 10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dążyli wszelkimi staraniami, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) stosowanego jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w porównaniu z zastosowaniem terapii standardowej (ang. *standard of care, SoC*) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis, gMG*), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. *anti-acetylcholine receptor, AChR*)

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (RAV+SoC) z komparatorem (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  lat) oraz zdiagnozowaną miastenią uogólnioną seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), klasa II-IV w klasyfikacji MGFA z MG-ADL  $\geq 6$  pkt. – CHAMPION MG.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne CHAMPION MG to odpowiednio liczebne (mając na uwadze rzadki charakter gMG), poprawnie zaprojektowane, wieloośrodkowe (85 ośrodków) prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych, przy zastosowaniu podwójnego zaślepienia (podtyp IIa wg AOTMIT).

We włączonym do analizy badaniu CHAMPION MG randomizacja zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych (1:1) przeprowadzono centralnie z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT) oraz stratyfikacji względem regionu (Ameryka Północna, Europa, Azja-Pacyfik, Japonia). Ponadto, analizowana próba kliniczna została przeprowadzona w reżimie podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*) obejmującego pacjentów, lekarzy (badaczy, personel ośrodka) oraz przedstawicieli sponsora.

Ryzyko błędów związane z utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) oceniono jako niskie, z uwagi na fakt, iż przedstawiono informacje odnośnie do utraty pacjentów z badania z uwzględnieniem przyczyn wycofania w każdej z prób klinicznych.

Ryzyko błędów wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało również określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. Ryzyko wystąpienia innego rodzaju błędów w badaniach włączonych do przeglądu uznano za niskie we włączonych badaniach.

Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa (ITT zachowana). Wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędów systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizowanej próby klinicznej CHAMPION MG.

## 10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 przeglądy: *Sacca 2023* [46], *Chen 2023* [47], *Ma 2024* [48] oraz *Kang 2023* [22]. Opracowania *Sacca 2023*, *Chen 2023* oraz *Ma 2024* są przeglądami systematycznymi, które uwzględniono w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne” niniejszej analizy. Natomiast przegląd *Kang 2023*, niespełniający formalnych wymogów stawianych przeglądowi systematycznemu również został przeanalizowany przez autorów niniejszej analizy, a wnioski z niego płynące przedstawiono poglądowo w poniższej tabeli.

Tabela 30. Metodyka, kryteria włączenia/wykluczenia oraz wyniki i wnioski z niesystematycznego przeglądu *Kang 2023* [22]

Przegląd	Metodyka/kryteria włączenia i wykluczenia	Wyniki i wnioski
<i>Kang 2023</i>	<p>Cel: podsumowanie właściwości farmakologicznych rawulizumabu i przegląd danych klinicznych dotyczących jego stosowania w gMG.</p> <p>Przedział czasowy oraz bazy objęte wyszukiwaniem: do 03 kwietnia 2023; Embase, Medline, PubMed: 1946 – kwiecień 2023; clinicaltrials.gov: kwiecień 2023 r.</p> <p>Słowa kluczowe: Rawulizumab, Uliminix, ALXN1210, myasthenia gravis</p> <p>Kryteria włączenia/wykluczenia: tylko publikacje w j. angielskim/ komunikaty i doniesienia prasowe; badania z niesdekawatną interwencją i/lub wskazaniem; badania przedkliniczne; opinie; opisy przypadków; badania nierandomizowane</p>	<p>W badaniu fazy III CHAMPION MG dożylna podanie rawulizumabu wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w skali MG-Aktywności życia codziennego w 26. tygodniu leczenia w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z AChR-Ab+ gMG. Poprawa całkowitego wyniku ilościowej skali MG była również statystycznie istotnie wyższa w grupie rawulizumabu niż w grupie otrzymującej placebo. Poprawa ta utrzymywała się do 26. tygodnia leczenia. Rawulizumab był dobrze tolerowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były ból głowy, biegunka i nudności. Dane dotyczące skuteczności i tolerancji przez okres do 1 roku zaczerpnięte z trwającej otwartej fazy przedłużenia są zgodne z danymi z randomizowanej fazy kontrolowanej placebo. Rawulizumab jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną u dorosłych z AChR-Ab+ gMG, rozszerzającą dostępne opcje skutecznego leczenia uogólnionej miastonii.</p>

Podsumowując, rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych, często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ravulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ravulizumab.af.	216
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	33
3.	#1 OR #2	227

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (badania pierwotne) przez Ovid – ravulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ravulizumab.af.	190
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	63
3.	#1 OR #2	198

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (badania wtórne) przez Ovid – ravulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ravulizumab.af.	3
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	2
3.	#1 OR #2	3

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ravulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ravulizumab/	828
2.	ravulizumab.af.	883
3.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	141
4.	#1 OR #2 OR #3	892

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

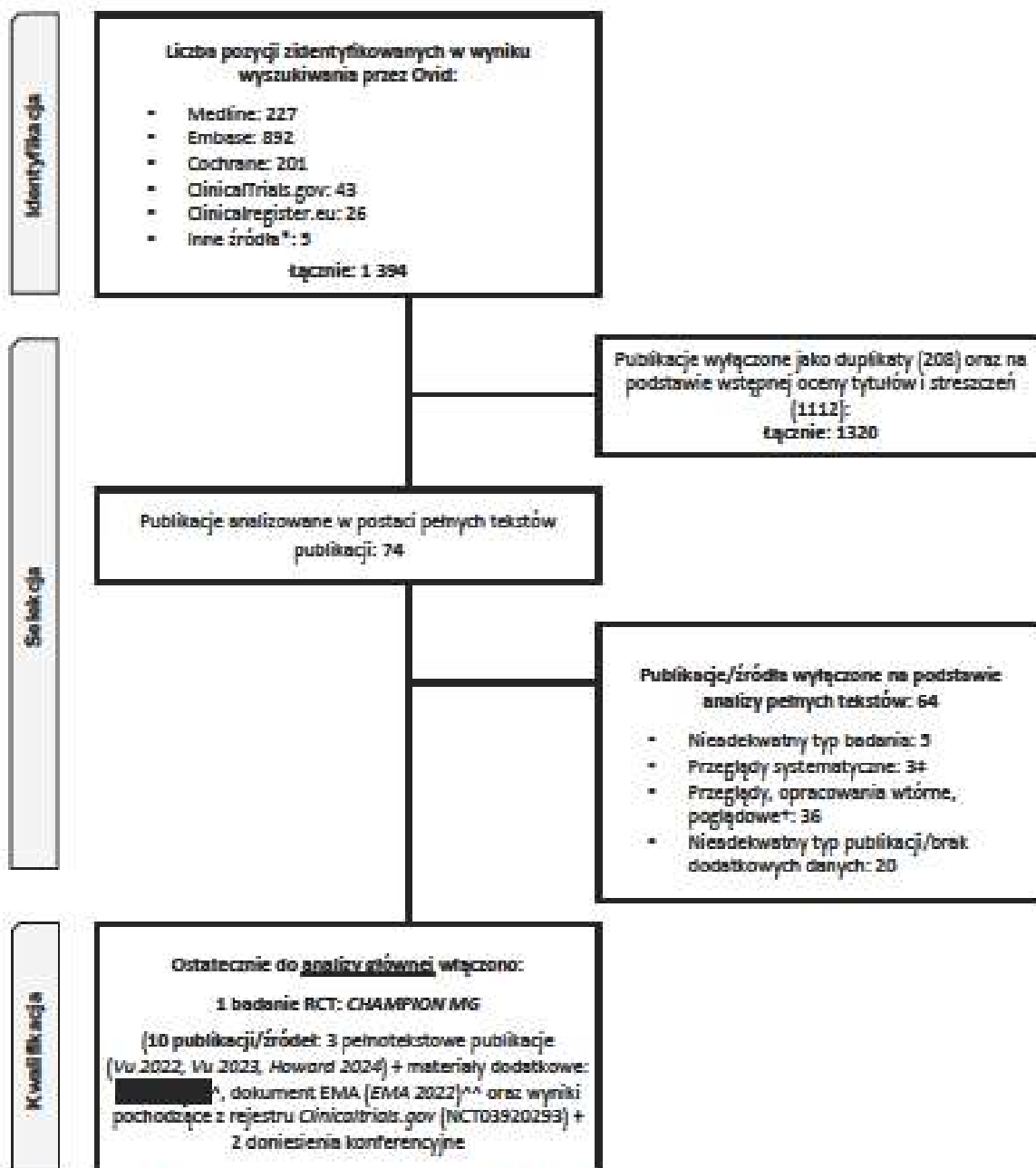
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Ultomiris®

Lp.	Rejestr	Rodzaj kweryndy	Liczba wyników
1.	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Ultomiris OR ravulizumab OR ALXN-1810 OR ALXN1810 OR ALXN1210 OR ALXN-1210	43
2.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	+ limit na Adults	26

Data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2024 r.

## 11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 24. Diagram selekcji badań do przeglądu systematycznego wg PRISMA: rawulizumab (oceniłana interwencja)



\*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane i dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych lub danych konferencyjnych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niepełniające PICOS dla RAV+SoC, przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono wyników i zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa RAV+SoC, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowne; ██████████

\*\*Dane i dokumentacji rejestracyjnej leku dostępne na stronie EMA (EMA 2022); ‡Przeglądy systematyczne dla RAV+SoC opisane w rozdziale 2 niniejszego raportu.

### 11.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 36. Charakterystyka badania CHAMPION MG wraz z przedłużeniem badania fazy extension CHAMPION OLE

Badanie		CHAMPION MG
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA	
Ocena w skali RoB 2	Niskie ryzyko (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 85 ośrodków w 13 krajach	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zasłepione (double-blind)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji (centralna, IRT, ang. interactive response technology) w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: RAV+SoC (N=86) vs PLC+SoC (N=89). Przeprowadzono stratyfikację randomizacji wg regionu: Ameryka Północna, Europa, Azja i Pacyfik oraz Japonia
	Zasłepienie	TAK, badanie typu double-blind; Pacjenci, badacze (personel ośrodka), przedstawiciele sponsora byli zasłepieni. Wygląd badanego leku, zestawy i etykiety były identyczne dla ravulizumabu i placebo.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu superiority (wyższości) – badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia ravulizumabu w porównaniu do placebo pod względem zmiany MG-ADL
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	Skuteczność	I-rzędowe: ocena czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia. II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni wg QMG wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia;</li> <li>Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL (poprawa o <math>\geq 3</math> pkt.);</li> <li>Odpowiedź kliniczna wg QMG (poprawa o <math>\geq 5</math> pkt.);</li> <li>Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (poprawa o: <math>\geq 2</math> pkt., <math>\geq 4</math> pkt., <math>\geq 5</math> pkt. oraz <math>\geq 6</math> pkt.);</li> <li>Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (<math>\geq 3</math> pkt., <math>\geq 4</math> pkt., <math>\geq 6</math> pkt., <math>\geq 7</math> pkt. oraz <math>\geq 8</math> pkt. odpowiedzi);</li> <li>Ocena jakości życia w miasteni (MG-QoL 15r);</li> <li>Ocena objawów neurologicznych (ang. Neuro-QoL-Fatigue);</li> <li>Pogorszenie stanu klinicznego (ogółem, przełom miasteniczny, istotne pogorszenie stanu zdrowia);</li> <li>Zastosowanie leczenia ratunkowego;</li> <li>Zastosowanie terapii immunosupresyjnej;</li> <li>Ocena immunogenności.</li> </ul>
	Dodatkowe punkty końcowe (ang. exploratory data) przedstawione w załączniku: ocena stanu klinicznego wg skali MGSC (ang. Myasthenia Gravis Composite), ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-3D-3L (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 3 Dimensions, 3 Levels) oraz ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. post interventional status; MGFA-PIS).	
	Profil bezpieczeństwa:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs): ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAEs): ogółem, związane z leczeniem, poszczególne SAEs (w tym zgony);</li> <li>Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia (TEAE);</li> <li>Utrata pacjentów z badania;</li> <li>Hospitalizacje związane z miastenią oraz niezwiązane z miastenią.</li> </ul>

Analiza ITT	Podczas badania CHAMPION MG zachowana została analiza ITT w ocenie skuteczności klinicznej i w analizie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	<p><b>Okres RCP: 26 tygodni (CHAMPION MG)</b>                  Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.                  Ogółem: 7 (8,1%) w grupie rowulizumabu vs 6 (6,7%) w grupie placebo</p> <p><b>Przyczyny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgpn: 2 pacjentów (2,3%) w grupie RAV+SoC vs 0 w grupie PLC+SoC;</li> <li>• wycofanie zgody: 2 (2,3%) vs 1 (1,1%) odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC;</li> <li>• brak compliance: 1 (1,2%) vs 0, odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC;</li> <li>• decyzja lekarza: 1 (1,2%) vs 2 (2,2%), odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC;</li> <li>• naruszenie protokołu: 1 (1,2%) vs 0, odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC;</li> <li>• zdarzenia niepożądane: 0 vs 2 (2,2%), odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC;</li> <li>• inne: 0 vs 1 (1,1%), odpowiednio w RAV+SoC vs PLC+SoC.</li> </ul> <p><b>Okres OLE: 34 tygodnie (CHAMPION OLE)</b>                  Ogółem: 7 (8,1%) w grupie rowulizumabu vs 4 (6,7%) w grupie placebo.</p> <p><b>RAV+SoC→RAV+SoC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgpn: 1 pacjent (1,28%)</li> <li>• utrata pacjentów z badania: 3 (3,85%)</li> <li>• decyzja lekarza: 3 (3,85%)</li> </ul> <p><b>PLC+SoC→RAV+SoC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgpn: 1 pacjent (1,20%)</li> <li>• utrata pacjentów z badania: 2 (2,41%)</li> <li>• decyzja lekarza: 1 (1,20%)</li> </ul>
Źródła finansowania	Alexion Pharmaceuticals Inc., (firma ta stała się częścią AstraZeneca 21 lipca 2021 r. i obecnie nazywa się Alexion, AstraZeneca Rare Disease)
Publikacje do badania/inne źródła	<p><b>CHAMPION MG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje: Vu 2022 [31] wraz z suplementem [główny], Vu 2023 [32] (ocena immunogenności), Howard 2024 [37] (analiza post-hoc)</li> <li>• Dokument EMA: EMA 2022 [33]</li> <li>• Wyniki w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT03920293 [34]</li> <li>• Abstrakty konferencyjne: Brill 2023 [39] i Muppidi 2023 [40]</li> </ul> <p><b>CHAMPION OLE (extension):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje: Maisel 2023 [41] wraz z suplementem,</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (abstrakty, prezentacje etc.): Habib 2022 [42], Habib 2023 [43], Montegazza 2023 [44], Vu 2024 [45]</li> </ul>
Identyfikatory badania RCT	CHAMPION MG, NCT03920293; ALXN1210-MG-306
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi w momencie podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu.</li> <li>• Zdiagnozowana miastenia [ang. myasthenia gravis, MG] co najmniej 6 miesięcy (180 dni) przed datą wizyty przesiewowej, co zostało potwierdzone przez specyficzne kryteria protokołu badania (patrz poniżej).</li> <li>• Rozpoznanie MG na podstawie następujących badań:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), potwierdzony podczas badania przesiewowego, oraz</li> <li>➢ Jedno z poniższych:                                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nieprawidłowy wynik badania transmisji nerwowo-mięśniowej w wywiadzie, wykazany w badaniu elektromiograficznym pojedynczych włókien elektromiografii lub powtarzalnej stymulacji nerwów;</li> <li>○ Pozytywny wynik testu antycholinesterazowego w wywiadzie (np. test z chlorkiem edrofonium), lub</li> <li>○ Pacjent wykazał poprawę w zakresie objawów MG podczas przyjmowania doustnych inhibitorów cholinesterazy według oceny lekarza prowadzącego.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Klasyfikacja kliniczna wg skali MGFA [ang. Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical] klasy II – IV podczas badania przesiewowego.</li> </ul>	

- Całkowita liczba punktów w skali oceny czynności dnia codziennego w miastonii MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*) wynosząca  $\geq 6$  punktów podczas badania przesiewowego oraz randomizacji (dzień 1).
- Pacjenci otrzymujący leczenie którymkolwiek z poniższych leków, mogli kontynuować terapię pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki przed datą wizyty przesiewowej, w okresach czasu określonych poniżej:
  - Azatiopryna: leczenie azatiopryną przez 6 miesięcy (180 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 2 miesiące (60 dni);
  - Terapie immunosupresyjne (ang. *Immunosuppressive therapies, IST*) tj. mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus lub cyklofosfamid; terapia z zastosowaniem IST przez 3 miesiące (90 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 1 miesiąc (30 dni);
  - Glikokortykosteroidy doustne (GSK): stabilna dawka przez co najmniej 4 tygodnie (28 dni);
  - Inhibitor cholinesterazy: stabilna dawka podczas wizyty przesiewowej przez co najmniej 2 tygodnie (14 dni).
- W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia *Neisseria meningitidis*, konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie badanym lekiem, w okresie krótszym niż 2 tygodnie po otrzymaniu szczepionki meningokokowej, musieli otrzymać odpowiednie leczenie profilaktyczne (tj. terapia antybiotykami do 2 tygodni po szczepieniu).
- Masa ciała 40 kg lub więcej w czasie badania przesiewowego.
- Pacjenci w wieku rozrodczym oraz pacjenci z partnerkami w wieku rozrodczym muszą przestrzegać określonych w protokole zaleceń dotyczących antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży podczas leczenia i przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku badanego.
- Zdolność do podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, w tym compliance z wymaganiami i ograniczeniami wymienionych w formularzu świadomej zgody i w protokole badania.

#### Kryteria wykluczenia

- Jakikolwiek aktywny lub nieleczonego grasiczak. Rak grasiczy lub nowotwór złośliwy grasiczy w wywiadzie, o ile nie został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez 3 lat lub dłużej przed badaniem przesiewowym.
- Tymektomia w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku w wywiadzie, w tym nadwrażliwość na białka pochodzenia mysiego.
- Zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie.
- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (potwierdzone obecnością miana przeciwciał HIV-1 lub HIV-2).
- Znany stan medyczny lub psychologiczny lub czynnik ryzyka, który w opinii badacza, może przeszkadzać w pełnym udziale pacjenta w badaniu, stwarzać dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zakłócić ocenę pacjenta lub wyników badania.
- Hospitalizacja przez 24 godziny lub dłużej, z jakiegokolwiek powodu, w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed badaniem przesiewowym.
- Cechy kliniczne, które w opinii badacza są zgodne z kryzysem MG / zaostrzeniem lub pogorszenie stanu klinicznego, w czasie wizyty przesiewowej lub w dowolnym momencie przed randomizacją.
- Pacjentki, które planują zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.
- Pacjentki, które mają dodatni wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego lub w 1. dniu badania.
- Stosowanie następujących terapii w okresie określonym poniżej:
  - immunoglobulina dożylna w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1);
  - Stosowanie wymiany osocza w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1);
  - Stosowanie rytuksymabu w ciągu 6 miesięcy (180 dni) przed badaniem przesiewowym;
- Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopetniaacza (np. ektulizumab)

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów (CHAMPION MG): populacja ogółem

Cecha populacji/parametr	RAV+SoC	PLC+SoC
Liczebność populacji, N	55	59
Wiek pacjentów w latach w momencie podania 1. dawki, średnia (SD)	58,0 (13,8)	53,3 (16,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	44 (31)
	Mężczyźni	42 (49)
Rasa <sup>a</sup> , n (%)	Biała	67 (78)
		61 (69)



	Azjaci	13 (17)	16 (18)
	Czarna i Afroamerykanie	2 (2)	4 (4)
	Inna	0 (0)	3 (3)
	Nie raportowano	2 (2)	3 (6)
Masa ciała, kg	Średnia (SD)	91,6 (23,4)	90,9 (29,3)
	≥40 kg <60 kg, n (%)	7 (8)	11 (12)
	≥60 kg <100 kg, n (%)	47 (33)	47 (33)
	≥100 kg, n (%)	32 (37)	31 (33)
Wiek w czasie diagnozy miastonii, lata, średnia (SD)		48,6 (18,3)	43,7 (19,0)
Czas od diagnozy uogólnionej miastonii, lata, średnia (SD)		9,8 (9,7)	10,0 (8,9)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL <sup>**</sup> , średnia (SD)		9,1 (2,6)	8,9 (2,3)
Wyjściowa liczba punktów QMG <sup>#</sup> , średnia (SD)		14,8 (3,2)	14,3 (3,3)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA <sup>^</sup> , n (%)	Ila	22 (26)	24 (27)
	Iib	17 (20)	15 (17)
	IIla	22 (26)	34 (38)
	IIlb	19 (22)	11 (12)
	IVa	2 (2)	4 (4)
	IVb	4 (5)	1 (1)
Stosowanie jakiegokolwiek terapii immunosupresyjnej (IST) w momencie włączenia do badania, n (%)	Ogółem	76 (88)	81 (91)
	Glikokortykosteroidy	56 (65)	63 (73)
	Inne terapie immunosupresyjne <sup>Δ</sup>	36 (63)	63 (71)
	≥2 inne IST	36 (42)	47 (33)

MG-ADL (Myasthenia gravis – Activities of Daily Living); MGFA (ang. Myasthenia Gravis Foundation of America); QMG (Quantitative Myasthenia Gravis).

<sup>\*</sup>Zgłoszone samodzielnie przez pacjentów w odpowiedzi na opcjonalne pytanie w formularzu opisu przypadku podczas wizyty przesiewowej.

<sup>\*\*</sup>Całkowity wynik w skali MG-ADL waha się od 0 (normalny) do 24 (najcięższy).

<sup>#</sup>Całkowite wyniki QMG wahają się od 0 (brak) do 39 (powtarzalne).

<sup>^</sup>Klasyfikacja kliniczna MGFA dzieli MG na pięć klas w zależności od stopnia osłabienia mięśni. Klasy od II do IV oceniają słabość mięśni innych niż mięśnie oczu, jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką, podzielone na a (głównie mięśnie kończyn lub mięśnie osłowe) i b (głównie mięśnie ustno-gardłowe lub oddechowe).

<sup>Δ</sup>Inne terapie immunosupresyjne obejmowały azatioprynę, cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu i takrolimus.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów w przedłużonym badaniu CHAMPION OLE (open-label extension)

Cecha populacji/parametr	RAV+SoC → RAV+SoC	PLC+SoC → RAV+SoC	
Liczoność populacji, N	78	83	
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)	58,2 (13,6)	53,6 (16,4)	
Płeć, n (%)			
	Kobiety	40 (51,3)	42 (50,6)
Rasa <sup>#</sup> , n (%)	Biała	61 (78,2)	57 (68,7)
	Azjaci	13 (16,7)	14 (16,9)
	Czarna i Afroamerykanie	2 (2,6)	4 (4,8)
	Inna	2 (2,6)	8 (9,6)
Nasilenie objawów wg klasyfikacji MGFA <sup>^</sup>	Klasa IIa/b	36 (46,2)	35 (42,2)
	Klasa IIIa/b	37 (46,2)	43 (51,8)
	Klasa IVa/b	5 (6,4)	5 (6,0)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL <sup>**</sup> , średnia (SD)		9,2 (2,6)	8,9 (2,2)
Wyjściowa liczba punktów QMG <sup>**</sup> , średnia (SD)		14,8 (3,2)	14,3 (3,2)

\*Całkowity wynik w skali MG-ADL waha się od 0 (normalny) do 24 (najcięższy).

\*\* Całkowite wyniki QMG wahają się od 0 (brak) do 39 (poważne).

\*Klasyfikacja kliniczna MGFA dzieli MG na pięć klas w zależności od stopnia osłabienia mięśni. Klasy od I do IV oceniają siłą mięśni innych niż mięśnie oczu, jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie, podzielone na a (głównie mięśnie kończyn) lub b (głównie mięśnie ustno-gardłowe lub oddechowe).

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Ravulizumab (RAV) lub placebo (PLC) w postaci infuzji dożyłnej (IV): dawka nasycająca (dzień 1), a następnie dawka podtrzymująca (dzień 15). Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg) w oparciu o masę ciała pacjenta.</p> <p>Leczenia dodatkowe: pacjenci poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus) lub przyjmujące inhibitory acetylocholinoesterazy mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania.</p> <p>Leczenie ratunkowe: dozwolone zastosowanie leków ratunkowych, w tym: wysokich dawek kortykosteroidu, wymiana osocza/plazmafereza lub IVIg, w przypadku pogorszenia klinicznego.</p> <p>Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu CHAMPION MG po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść otwarte przedłużenie badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). Aktualnie w publikacji <i>Muscle 2023</i> dostępne są wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT).</p>	
Długość terapii i okres obserwacji	26 tyg. (double-blind); pacjenci mogli następnie przejść do otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali ravulizumab (do 4 lat)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych*		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ocena czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL	<p>I-rzędowy: średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia.</p> <p>Analizę wpływu zaburzeń na możliwość wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego oceniono w skali MG-ADL z uwzględnieniem 8 obszarów funkcjonowania (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki).</p> <p>Zakres punktów w ramach każdej domeny wynosi od 0 do 3, gdzie wartość 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, natomiast wartość 3 poważne trudności/lub niemożność wykonywania codziennych aktywności. Całkowita liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższe wyniki w skali MG-ADL tym poważniejsze objawy choroby.</p> <p>Redukcja liczby punktów w niniejszej skali oznacza poprawę stanu klinicznego pacjentów. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; <i>minimal clinically important difference</i>) w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego przez pacjentów w skali MG-ADL wynosi 2 punkty.</p>	MD (95%CI); p
Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL	<p>Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako <math>\geq 3</math> punktowa poprawa w zakresie skali MG-ADL.</p> <p>Analizowano również inne kategorie odpowiedzi na leczenie tj. odsetki pacjentów, u których wystąpiła <math>\geq 3</math> pkt., <math>\geq 4</math> pkt., <math>\geq 5</math> pkt. oraz <math>\geq 6</math> pkt. poprawa stanu zdrowia pacjentów w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego wg MG-ADL.</p>	n (%) OR (95% CI); p

<p>Ocena nasilenia klinicznych objawów choroby QMG</p>	<p>II-rzędowy: średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.</p> <p>Analizowano nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG ogółem (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i>) z uwzględnieniem 13 obszarów w obrębie oczu (2 pozycje), twarzy (1 pozycja), objawów opuszkowych (2 pozycje), motoryki dużej/całe ciało (6 pozycji), osiowej (1 pozycja) oraz funkcji oddechowych (1 pozycja).</p> <p>Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzona została przez lekarza.</p> <p>Nasilenie objawów klasyfikowano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak nasilenia (ang. <i>none</i>), natomiast 3 punkty świadczą o poważnym nasileniu objawów choroby (ang. <i>severe</i>). Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; <i>minimal clinically important difference</i>) w skali QMG wynosi 3 punkty.</p>	<p>MD (95% CI): p</p>
<p>Odpowiedź na leczenie w skali QMG</p>	<p>Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako <math>\geq 3</math> punktowa poprawa w zakresie skali QMG.</p> <p>Dodatkowo, analizowano również inne kategorie odpowiedzi na leczenie tj. odsetki pacjentów, u których wystąpiło <math>\geq 3</math> pkt., <math>\geq 4</math> pkt., <math>\geq 6</math> pkt., <math>\geq 7</math> pkt. oraz <math>\geq 8</math> pkt. poprawa stanu zdrowia wyrażona w postaci redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg QMG.</p>	<p>n (%) OR (95% CI): p</p>
<p>Ocena jakości życia w miasteni wg MG-QoL-15r</p>	<p>Analizowano jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL 15r w oparciu o 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem (podwójne widzenie), możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miasteni na jakość życia pacjentów.</p> <p>W ramach każdej z ocenianej domen możliwa była odpowiedź w zakresie od 0 do 3 pkt., gdzie wartość 0 oznacza brak wpływu (ang. <i>not at all</i>), 1 – nieznaczny wpływ (ang. <i>somewhat</i>), natomiast wartość 2 świadczy o bardzo dużym wpływie na jakość życia (ang. <i>very much</i>).</p> <p>Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oznacza poprawę jakości życia.</p>	<p>MD (95% CI): p</p>
<p>Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych Neuro-QoL-Fatigue</p>	<p>Ocena wpływu różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w niniejszym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 3 pkt., gdzie 1 pkt. – oznacza „nigdy- brak wpływu” natomiast wartość 3 pkt. – „zawsze”. Łączna liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 19 do 57 punktów.</p> <p>Wartość minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MID; <i>minimal clinically important difference</i>) wg kwestionariusza Neuro-QoL-zmęczenie nie został zdefiniowany. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia pacjentów.</p>	<p>MD (95% CI): p</p>
<p>Pogorszenie stanu klinicznego</p>	<p>Punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przelomu miastenicznego skutkującego niewydolnością oddechową i/lub wystąpieniem poważnych objawów opuszkowych wymagających intubacji pacjentów lub opóźnienia usunięcia rurki intubacyjnej wśród pacjentów po operacji, lub</li> <li>• Istotne pogorszenie objawów choroby zdefiniowano jako co najmniej 2 lub 3 punktowe pogorszenie stanu zdrowia pacjentów podczas badania, względem wartości wyjściowej wiktorymiotów z obszarów ocenianych w skali MG-ADL z wyjątkiem podwójnego widzenia oraz opadających powiek, lub</li> <li>• konieczność zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji</li> </ul>	<p>n (%) OR (95% CI): p</p>

zagrożenia życia pacjentów (opinia badacza).		
Zastosowanie leczenia ratunkowego	Częstość występowania terapii ratunkowej ogółem, terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów. Jak również częstość stosowania poszczególnych rodzajów terapii ratunkowej: immunoglobuliny dożyłne, wysokie dawki GKS, plazmafereza.	Liczba zdarzeń n (%) OR (95% CI); p
Zastosowanie terapii immunosupresyjnej	Częstość (liczby i odsetki pacjentów) zastosowania przez pacjentów podczas 26 tyg. leków immunosupresyjnych jako terapii współtowarzyszącej (SoC): GKS, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny, takrolimusu, metotreksatu, jak również odsetków pacjentów stosujący dwa leki immunosupresyjne ogółem oraz ww. kombinacje 2 leków IST.  W przypadku CHAMPION DLE przedstawiono natomiast odsetki pacjentów, którzy podczas fazy extension dokonali zmiany przyjmowanych IST, w tym dokonali redukcji dawki GKS, czy przerwali leczenia GKS.	n (%) OR (95% CI); p
Immunogenność	Immunogenność tj. liczba i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wytworzyły się przeciwciała przeciwko ravulizumabowi (ang. anti-drug antibodies; ADA).  Pacjenci z pozytywnymi wynikami na obecność ADA związanymi z leczeniem ravulizumabem byli dalej ocenieni pod kątem wpływu immunogenności na farmakokinetykę i farmakodynamiki. Dane badano przy użyciu zwalidowanego elektrochemiluminescencyjnego testu wiązania ligandu z czułością 80,7 ng/ml i precyzją (współczynnik zmienności) ≤16,1%.	n (%)
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL	Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej wyrażona w dniach wg MG-ADL.	Dni (zakres IQR)
Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events, AEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania leczenia	n (%) OR (95% CI); p
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events, SAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania leczenia.	n (%) OR (95% CI); p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Utrata pacjentów z badania	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy: ogółem oraz z podaniem przyczyny	n (%) OR (95% CI); p
Hospitalizacja	Liczby i odsetki pacjentów, wymagających hospitalizacji z powodu miastenii, jak również z powodu przyczyn niezwiązanych z miastenią.	n (%) OR (95% CI); p
<b>Dodatkowe punkty końcowe (ang. exploratory data) – przedstawione w załączniku analizy</b>		
Ocenę stanu klinicznego pacjentów w skali MGCS	10-punktowa skala oceniająca m.in. opadanie powiek przy patrzeniu w górę, podwójne widzenie, zamykanie oczu, mowa, żucie, połykanie, oddychanie, zginanie lub prostowanie sztywnego odcinka kręgosłupa, odwodzenie w stawie barkowym oraz zginanie w stawie barkowym.	MD (95%CI); p

(ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i> )	Każdą z domen skali oceniano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza prawidłowy stan, natomiast 3 pkt. - ciężkie osłabienie;	
Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>Health State Utility Index Value</i> ) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonałe zdrowie (dodatkowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale, VAS</i> ) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).	MD (95%CI); p
Ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (MGFA-PIS)	W niniejszej skali oceniono liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poprawy, braku zmian, pogorszenie, zaostrzenie lub zgon z powodu choroby.	n (%) OR (95% CI); p

\*Autorzy badania CHAMPION analizowali również punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki (m.in. zmiana stężenia rawulizumabu w surowicy krwi, procentowa zmiana stężenia wolnego białka CS dopełniacza, terapie uzupełniające w celu podtrzymania efektu leczenia (ang. *during the maintenance treatment phase*))

## 11.4. Dodatkowe dane analizowane w badaniu CHAMPION MG

### 11.4.1. Ocena czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL

W analizie głównej niniejszego raportu (Rozdział 4.6) wyniki skuteczności zostały przedstawione na populację FAS (ang. *full analysis set*), przy zachowaniu protokołu ITT (populacja FAS równa się populacji ITT).

Dodatkowo, w badaniu CHAMPION MG (załączniku do publikacji głównej *Vu 2022* [31]) przedstawiono analizę wrażliwości dla głównego punktu końcowego dotyczącego ocena czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), zdefiniowanego jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Analiza wrażliwości dla 1-rzędowego punktu końcowego; RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [31]

Analizowana populacja	Badanie (źródło)	Średnia zmiana MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych	
		Różnica średnich <sup>a</sup> zmian (SEM)	95%CI
Populacja FAS	CHAMPION MG (Vu 2022)	-1,6 (0,49)	-2,6; -0,7
• MMRM oparty na placebo <sup>b</sup>		-1,6 (0,49)	-2,6; -0,7
• MMRM punktu krytycznego <sup>c</sup>		-1,07 (0,56)	-2,18; 0,03
• MMRM z wyłączeniem w modelu stratyfikacji ze względu na region		-1,7 (0,49)	-2,6; -0,7
• MMRM z uwzględnieniem w modelu terapii ratunkowej (tak/nie) podczas RCT		-1,6 (0,47)	-2,5; -0,6
Populacja PP (per-protocol analysis set)		-1,7 (0,49)	-2,7; -0,7
Populacja mFAS (modified full analysis set) <sup>d</sup>		-1,8 (0,49)	-2,8; -0,9

<sup>a</sup> Analiza wrażliwości oparta na placebo, w której zastosowano mechanizm brakujących danych nielosowych.

<sup>b</sup> Analiza wrażliwości punktu krytycznego oparta na metodzie testu warunków skrajnych z korektą delta przy założeniu, że pacjenci, którzy przerwali leczenie rawulizumabem, doświadczyli pogorszenia zdefiniowanego przez wstąpienie określonej korekty (delta) w pierwotnym

punkcie końcowym skuteczności w porównaniu z obserwowanym wynikiem skuteczności pacjentów, którzy kontynuowali badanie do następnej wizyty. Punkt krytyczny występuje przy zmianie o 6,5 punktu.

5 Pacjenci zostali wykluczeni z analizy, jeśli w randomizowanym okresie badania wystąpiło u nich zdarzenie niepożądane związane z Covid 19; jeśli pacjent pominiął dwie kolejne zaplanowane dawki podczas fazy RCT z powodu Covid-19; jeśli przedwcześnie zakończył badanie RCT z powodu Covid-19; lub jeśli był leczony z powodu Covid-19 podczas fazy RCT łącznie z lekami stosowanymi również w miastenii.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); MMRM – model efektów mieszanych z powtarzаныmi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*); SEM błąd standardowy średnie (ang. *standard error of the mean*)

W oparciu o powyższe wyniki można stwierdzić, iż wskazane powyżej analizy wrażliwości (ang. *prespecified sensitivity analyses*) potwierdzają pierwotny wynik I-rzędowego punktu końcowego (są z nim spójne); wysoka wiarygodność uzyskanych wyników.

#### 11.4.2. Analiza dodatkowych punktów końcowych (ang. *exploratory data*)

W ramach uzupełnienia analizy skuteczności klinicznej przedstawianej w publikacji Wu 2022 do badania CHAMPION MG, przedstawiono dodatkowe dane (ang. *exploratory data*) dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC, [redacted] oraz abstrakcie konferencyjnym Muppidi 2023 [40].

W ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono:

- Ocena stanu klinicznego pacjentów w skali MGC (ang. *Myasthenia Gravis Composite*), będącej 10-punktową skalą oceniającą m.in. opadanie powiek przy patrzeniu w górę, podwójne widzenie, zamykanie oczu, mowa, żucie, połykanie, oddychanie, zginanie lub prostowanie sztywnego odcinka kręgosłupa, odwodzenie w stawie barkowym oraz zginanie w stawie barkowym. Każdą z domien skali oceniano w zakresie od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza- prawidłowy stan, natomiast 5 pkt. -ciężkie osłabienie;
- Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*). Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonałe zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia);
- Ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. *post interventional status; MGFA-PIS*) uwzględniającą poprawę, brak zmian, pogorszenie, zaostrzenie lub zgon z powodu choroby.

#### Ocena stanu klinicznego wg skali MGC-PIS oraz jakości życia wg EQ-5D-5L – dane ciągłe

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

		Leczenie		Kontrola	
		Przed rozpoczęciem leczenia	W trakcie leczenia	Przed rozpoczęciem leczenia	W trakcie leczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Ocena statusu choroby wg skali MFGA-PIS – dane dichotomiczne

Dane dla punktu końcowego przedstawiono poniżej.

		Leczenie		Kontrola	
		Przed rozpoczęciem leczenia	W trakcie leczenia	Przed rozpoczęciem leczenia	W trakcie leczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



#### 11.4.3. Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL

W posterze konferencyjnym *Bri1 2023* [39] porównywano efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC wśród pacjentów z uogólnioną miastenią w subpopulacji pacjentów w zależności od faktu czy stosowali bądź nie stosowali uprzednio dożyłnej terapii immunoglobulinami (IVIg).

Autorzy posteru konferencyjnego *Bri1 2023* przeprowadzili:

- Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL;
- Ocena klinicznych objawów miastonii w skali QMG ogółem.

Do badania *CHAMPION MG* zakwalifikowano:

- 79 pacjentów, u których nie stosowano uprzednio immunoglobulin dożylnie (41 osób w grupie RAV+SoC oraz 38 pacjentów w ramieniu PLC+SoC);
- 96 pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin jako terapia doraźna w sytuacji zaostrzenia choroby (ang. *acute*) bądź na stałe (ang. *chronic*): 45 osób w grupie RAV+SoC oraz 51 pacjentów w ramieniu PLC+SoC.

łącznie u 46 pacjentów (24 w grupie RAV+SoC vs 22 w ramieniu PLC+SoC) stosowano uprzednio immunoglobuliny w postaci dożyłnej.

Autorzy posteru *Bri1 2023* nie odnotowali znaczących różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów w zależności od tego czy stosowali lub nie stosowali wcześniej terapii IVIg.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej (RAV+SoC vs PLC+SoC) przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 40. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowanej wcześniej lub braku wcześniejszej terapii dożylnymi immunoglobulinami [39] – dane ciągłe

Punkt końcowy†	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SoC*	
					Różnica średnich zmian (95% CI)	Wartość p
<b>Ocena czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL ogółem</b>						
Brak leczenia IVIg	CHAMPION MG	26 tyg.	RAV+SoC	41	-2,1 (-3,6; -0,5)	bd
			PLC+SoC	38		
Leczenie IVIg ogółem (zaostrzenia bądź na stałe)			RAV+SoC	43	-1,3 (-2,8; -0,6)	bd
			PLC+SoC	31		
Leczenie IVIg na stałe (ang. chronic)			RAV+SoC	bd	-1,1 (-2,6; -0,0)	bd
			PLC+SoC	bd		
<b>Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni wg skali QMG ogółem</b>						
Brak leczenia IVIg	CHAMPION MG	26 tyg.	RAV+SoC	41	-2,4 (-4,2; -0,7)	bd
			PLC+SoC	38		
Leczenie IVIg ogółem (zaostrzenia bądź na stałe)			RAV+SoC	43	-1,6 (-3,2; -0,0)	bd
			PLC+SoC	31		
Leczenie IVIg na stałe (ang. chronic)			RAV+SoC	bd	-2,3 (-4,6; 0,1)	bd
			PLC+SoC	bd		

bd – brak danych; \*Obliczono przez autorów posteru Bril 2023

Terapia zawierająca rawulizumab stanowi skuteczniejszą względem osób leczonych PLC+SoC opcję terapeutyczną, bez względu na fakt czy pacjenci stosowali uprzednio immunoglobuliny (doraźnie lub na stałe) lub nie stosowali wcześniej IVIg w przypadku obu ocenianych punktów końcowych.

W obu analizowanych skalach rejestrowano poprawę stanu zdrowia pacjentów leczonych RAV+SoC w zakresie możliwości wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego (MG-ADL) oraz redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg skali QMG.

Pomiędzy porównywanymi grupami (RAV+SoC vs PLC+SoC) odnotowano istotne statystycznie różnice w ocenie czynności dnia codziennego w miasteni wg skali MG-ADL, bez względu na fakt czy pacjenci byli lub nie byli leczeni wcześniej IVIg. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych rawulizumabem.

Obliczona przez autorów posteru Bril 2023 różnica średnich zmian w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów miasteni wg skali QMG jest istotna statystycznie na korzyść terapii RAV+SoC względem PLC+SoC w przypadku subpopulacji nie leczonej wcześniej immunoglobulinami, jak również leczonej uprzednio IVIg w sposób doraźny lub na stałe.

Pomiędzy grupami chorych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego w subpopulacji chorych stale leczonych IVIg. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych rawulizumabem.

Podsumowując, leczenie z zastosowaniem rawulizumabu (RAV+SoC) stanowi skuteczniejszą względem terapii standardowej (PLC+SoC) opcję leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią, bez względu na fakt czy pacjenci leczeni byli wcześniej immunoglobulinami w postaci dożylnych.

### 11.5. Analiza post-hoc do badania CHAMPION MG: czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤2 vs >2 lata)

Miastenia ma najczęściej zmienny oraz nieprzewidywalny przebieg. Objawy są zwykle gorsze i trudniejsze do kontrolowania w ciągu kilku pierwszych lat po diagnozie. Ponad 50% pacjentów początkowo ma objawy oczne, z czego u większości z nich, w ciągu pierwszych 2 lat dojdzie do uogólnienia na pozostałe mięśnie (uogólniona postać miastenii). Powyższe dane nasuwają zatem pytanie, czy wcześniejszy dostęp do leczenia przekłada się na lepsze jego wyniki.

W ramach publikacji do głównego badania CHAMPION MG – Howard 2024 [37], przedstawione zostały wyniki analizy post-hoc bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (RAV+SoC) względem grupy kontrolnej PLC+SoC dla wyodrębnionych subpopulacji przedstawionych ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤2 vs >2 lata).

Charakterystyka wyjściowa badania CHAMPION MG w zakresie rozpatrywanych subpopulacji przedstawiono w poniższej tabeli.



### 11.5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania schematu RAV+SoC vs PLC+SoC dla analizowanych subpopulacji oceniano następujące punkty końcowe:

- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;
- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.3; Tabela 36).

W publikacji przedstawiono dane w postaci średnich zmian wraz z odchyleniem standardowym (SD) umożliwiającym przeprowadzenia własnych obliczeń przez autorów raportu. Dodatkowo, w publikacji przedstawiono również średnie zmiany wyrażone jako średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*; LSM) wraz z błędem standardowym średniej (ang. *standard error of the mean*), gdzie oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów końcowych (MG-ADL, QMG) z uwzględnieniem obu metod statystycznych.

Tabela 42. Skuteczność kliniczna (średnie zmiany MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do wystąpienia dobowego (S2 vs >2 lata); RAV+S0C vs PLC+S0C (CHAMPION MG) [37]

Punkt końcowy	Populacja	Czas od diagnozy	Interwencja	N	RAV+S0C vs PLC+S0C	
					Średnia zmiana MD (SE)*	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Ocena czynności dnia codziennego w miasteni I w skali MG-ADL	S2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	17	-4,6 (3,57)	-2,9 (-5,39; -0,41)
			PLC+S0C	13	-1,7 (3,35)	
	>2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	61	-2,9 (3,01)	-1,40 (-2,45; -0,35)
			PLC+S0C	69	-1,5 (3,08)	
Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni I w skali QMG	S2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	17	-4,5 (5,05)	-4,5 (-7,84; -1,16)
			PLC+S0C	11	0,0 (3,92)	
	>2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	59	-2,8 (3,81)	-1,9 (-3,17; -0,63)
			PLC+S0C	67	-0,9 (3,41)	

\* Wartości raportowane przez autorów badania. \*Obliczone na podstawie dostępnych danych. Wykbił krotnie statystycznie istotny pogłębienie

Tabela 43. Skuteczność kliniczna (średnie zmiany jako LSM ±SE dla MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do wystąpienia dobowego (S2 vs >2 lata); RAV+S0C vs PLC+S0C (CHAMPION MG) [37]

Punkt końcowy	Populacja	Czas od diagnozy	Interwencja	N	RAV+S0C vs PLC+S0C*	
					Średnia zmiana LSM (SE)*	Różnica średnich zmian (SE)*
Ocena czynności dnia codziennego w miasteni I w skali MG-ADL	S2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	17	-4,3 (0,70)	-2,9 (1,01)
			PLC+S0C	13	-1,05 (0,86)	
	>2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	61	-2,9 (0,37)	-1,4 (0,49)
			PLC+S0C	69	-1,4 (0,37)	
Ocena nasilenia klinicznych objawów miasteni I w skali QMG	S2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	17	-4,3 (0,94)	-3,1 (1,37)
			PLC+S0C	11	-1,1 (1,08)	
	>2 lata od diagnozy	MG	RAV+S0C	59	-2,5 (0,50)	-1,6 (0,66)
			PLC+S0C	67	-0,9 (0,49)	

\* Wartości raportowane przez autorów badania; \*LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); \*CI oznacza przedział ufności i powołany na pomiar (ang. mean confidence interval for parameter estimate). \*Obliczone na podstawie dostępnych danych. Wykbił krotnie statystycznie istotny pogłębienie

### Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL (średnia zmiana po 26 tyg.)

Korzyści w zakresie wpływu choroby na możliwość wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL (wyrażone jako średnia zmiana łącznej punktacji MG-ADL po 26 tyg. względem wartości wyjściowych) wynikające z zastosowania RAV+SoC w porównaniu z PLC+SoC u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania  $\leq 2$  lat oraz  $>2$  lat po rozpoznaniu MG były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania CHAMPION MG. Dla obu analizowanych subpopulacji po zastosowaniu 26-tyg. terapii rawulizumabem, uzyskano istotną statystycznie przewagę nad grupą kontrolną placebo w ocenie MG-ADL.

U pacjentów leczonych rawulizumabem średnia zmiana uzyskanego wyniku MG-ADL po 26 tyg. dla metody najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej była numerycznie większa w podgrupie pacjentów, których włączono do badania w okresie  $\leq 2$  lat od diagnozy (LSM=-4,3 pkt.), niż w podgrupie  $>2$  lat (LSM=-2,9 pkt.), ale obliczona różnica nie uzyskała istotności statystycznej ( $p=0,0511$ ).

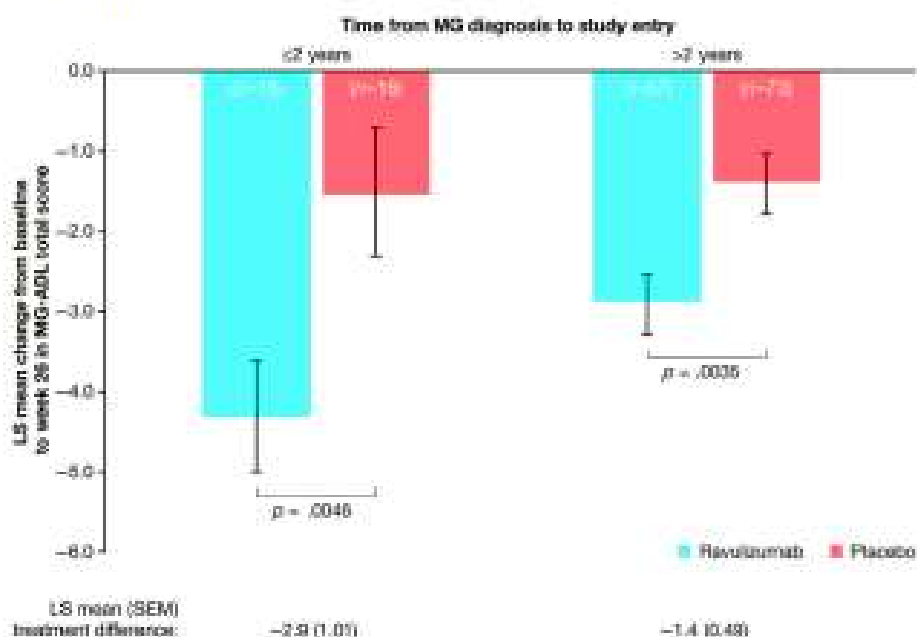
Natomiast w grupie placebo nie zaobserwowano wyraźnego trendu pomiędzy analizowanymi subpopulacjami: średnie zmiany (LSM) były podobne i wynosiły 1,5 pkt. (SE=0,80) oraz 1,4 pkt. (SE=0,37) odpowiednio dla podgrupy  $\leq 2$  lat oraz  $>2$  lat od diagnozy MG.

Różnice średnich zmian dla łącznej liczby punktów MG-ADL po 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami RAV+SoC i PLC+SoC były statystycznie istotne dla obu subpopulacji pacjentów zdefiniowanych ze względu na zakres czasu od postawionej diagnozy MG do rozpoczęcia badania, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Średnia różnica w efekcie leczenia ( $\leq 2$  vs.  $>2$  lat) wyniosła -1,4 (95% CI: -3,6; 0,8;  $p=0,2014$ ), potwierdzając brak istotności statystycznej pomiędzy ocenianymi subpopulacjami.

Wyniki dla obu analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia RAV+SoC, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania CHAMPION MG.

Wykres 2. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów MG-ADL w 26 tyg. względem wartości wyjściowych dla analizowanych subpopulacji wyodrębnionych ze względu na czas od diagnozy MG do rozpoczęcia badania ( $\leq 2$  vs  $>2$  lata); RAV+SoC vs PLC+SoC [37]



### Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG (średnia zmiana po 26 tyg.)

Przeprowadzona analiza *post-hoc* wykazała przewagę terapii RAV+SoC nad placebo w zakresie ilościowej oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii wg skali QMG (ang. Quantitative Myasthenia Gravis score) bez względu na czas, w którym pacjenci zostali włączeni do badania po otrzymaniu diagnozy MG ( $\leq 2$  lat oraz  $>2$  lat), co jest zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania CHAMPION MG.

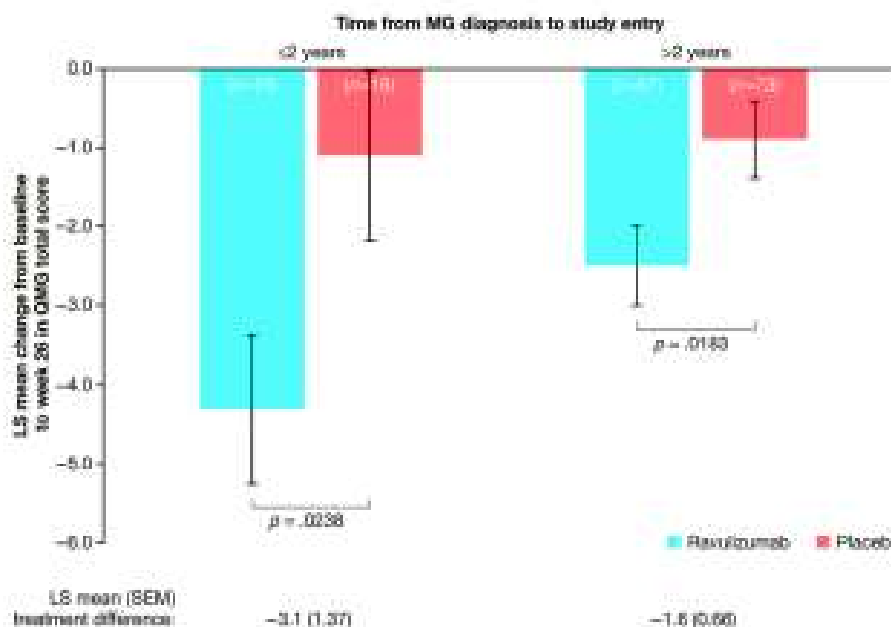
U pacjentów leczonych rawulizumabem średnia zmiana uzyskanego wyniku QMG po 26 tyg. dla metody najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej była numerycznie większa w podgrupie pacjentów, których włączono do badania w okresie  $\leq 2$  lat od diagnozy (LSM=-4,3 pkt.), niż w podgrupie  $>2$  lat (LSM=-2,5 pkt.), ale obliczona różnica nie uzyskała istotności statystycznej ( $p=0,0822$ ).

Z kolei, w grupie placebo nie zaobserwowano wyraźnego trendu pomiędzy analizowanymi subpopulacjami: średnie zmiany (LSM) były podobne i wynosiły 1,1 pkt. (SE=1,08) oraz 0,9 pkt. (SE=0,49) odpowiednio dla podgrupy  $\leq 2$  lat oraz  $>2$  lat od diagnozy MG.

Różnice średnich zmian dla łącznej liczby punktów QMG po 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami RAV+SoC i PLC+SoC były statystycznie istotne dla obu subpopulacji pacjentów zdefiniowanych ze względu na zakres czasu od postawionej diagnozy MG do rozpoczęcia badania, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Średnia różnica w efekcie leczenia ( $\leq 2$  vs.  $>2$  lat) wyniosła -1,6 (95% CI: 4,6; 1,5;  $p=0,3091$ ), potwierdzając brak istotności statystycznej pomiędzy ocenianymi subpopulacjami.

Wykres 2. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów wg QMG w 26 tyg. względem wartości wyjściowych dla analizowanych subpopulacji wyodrębnionych ze względu na czas od diagnozy MG do rozpoczęcia badania ( $\leq 2$  vs.  $>2$  lata); RAV+SoC vs PLC+SoC [37]



A zatem, wyniki dla obu analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia RAV+SoC, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania CHAMPION MG.

### 11.5.2. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (RAV+SoC vs PLC+SoC) w subpopulacjach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania ( $\leq 2$  vs  $> 2$  lata) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs);
  - TEAEs związane z zastosowanym leczeniem;
  - TEAEs prowadzące do przerwania zastosowanego leczenia;
- Ciężkie TEAEs ogółem;
  - Ciężkie TEAEs związane z zastosowanym leczeniem;
  - Ciężkie TEAEs prowadzące do przerwania zastosowanego leczenia;
- TEAEs wg stopni toksyczności CTCAE (od 1. do 5. stopnia).

Ponadto, autorzy wymienili również najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w ramach analizowanych podgrup pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia, obserwowane po rozpoczęciu udziału w badaniu do 30 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki leku. Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.3).





Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) *	NIIT/NIWH (95% CI) *	Wartość p *
	>2 lata od diagnozy MG	PLC+SoC	16	9 (56,3)	0,71 (0,33; 1,53)	-	0,380
		RAV+SoC	67	48 (71,6)			
		PLC+SoC	73	57 (78,1)			
TEAS 2, etap 1b	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	10 (52,6)	1,85 (0,48; 7,18)	-	0,373
		PLC+SoC	16	6 (37,5)			
		RAV+SoC	67	28 (43,3)			
	>2 lata od diagnozy MG	PLC+SoC	73	24 (32,9)	1,56 (0,78; 3,10)	-	0,205
		RAV+SoC	19	6 (31,6)			
		PLC+SoC	16	3 (18,8)			
TEAS 3, etap 1b	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	13 (19,4)	1,36 (0,56; 3,28)	-	0,498
		PLC+SoC	73	11 (15,1)			
		RAV+SoC	19	1 (5,3)			
	≤2 lata od diagnozy MG	PLC+SoC	16	0 (0,0)	3,00 (0,10; 86,81)	-	0,328
		RAV+SoC	67	3 (4,5)			
		PLC+SoC	73	1 (1,4)			
TEAS 4, etap 1b	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu porównywanych grupach (RAV+SoC vs PLC+SoC)	-	0,287
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			
		RAV+SoC	67	2* (3,0)			
TEAS 5, etap 1b (główny)	>2 lata od diagnozy MG	PLC+SoC	73	0 (0,0)	5,34 (0,26; 107,71)	-	0,375
		RAV+SoC	19	0 (0,0)			
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			

\* Opiszono na podstawie dostępnych danych; TEAS - zdarzenie niepożądane związane z obrotami

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż terapia RAV+SoC charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa dla obu podgrup pacjentów analizowanych ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania ( $\leq 2$  vs  $>2$  lata). W oparciu o wyniki danych z analizowanego badania wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla prawie wszystkich ocenianych punktów końcowych, niezależnie od czasu od diagnozy MG do włączenia badania (leczenia).

Autorzy badania wskazują, że nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w częstości występowania lub nasileniu analizowanych zdarzeń niepożądanych TEAE (TEAEs: ogółem, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia) oraz ciężkich TEAE (ciężkie TEAEs: ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia) u pacjentów leczonych rawulizumabem, zarówno w okresie  $\leq 2$  lat, jak i  $>2$  lat po rozpoznaniu MG. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w obrębie RAV+SoC wystąpiły z częstością około 25% (26,3% dla  $\leq 2$  lat vs 22,4% dla  $>2$  lat), a w grupie kontrolnej placebo od 15% do 19% (18,8% dla  $\leq 2$  lat vs 15,1% dla  $>2$  lat).

Częstość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych była numerycznie wyższa u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie rawulizumabem w okresie  $\leq 2$  lat w porównaniu z  $>2$  lat po otrzymaniu diagnozy; jednak biorąc pod uwagę małą liczebność próby, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi TEAE w podgrupie pacjentów leczonych rawulizumabem w okresie  $\leq 2$  lat od diagnozy były: bóle głowy (26,3%), biegunka (26,3%) i nudności (21,1%), a w okresie  $>2$  lat stanowiły: bóle głowy (16,4%), biegunka (11,9%) oraz nudności, zawroty głowy, bóle stawów i COVID-19 (po 7,5%).

Najczęstszymi obserwowanymi TEAE u pacjentów otrzymujących placebo były: nudności, zakażenie dróg moczowych, ból głowy i pogorszenie MG (po 12,5%) dla podgrupy  $\leq 2$  lat od diagnozy oraz ból głowy (28,8%) i biegunka (15,1%) dla podgrupy  $>2$  lat od diagnozy.

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (PLC+SoC) w subpopulacji pacjentów włączonych do badania w okresie  $\leq 2$  lat po rozpoznaniu MG wykazano dla TEAE występujących w 1. stopniu toksyczności (89,5% vs 56,3% dla RAV+SoC vs PLC+SoC; OR=6,61; 95% CI: 1,13; 38,70;  $p=0,036$ ). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Podsumowując, rawulizumab był lekiem dobrze tolerowanym, niezależnie od czasu, w którym rozpoczęto terapię względem diagnozy. Większość TEAE miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a częstość występowania ciężkich TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia była niska. Najczęstszymi TEAE były ból głowy, biegunka i nudności.

Analiza *post-hoc* przedstawiona w publikacji *Horward 2024* wykazała, że korzyści wynikające z zastosowania terapii rawulizumabem na wyniki oceniane przez pacjentów i klinicystów były istotnie większe niż w grupie placebo, niezależnie od tego, czy pacjenci rozpoczęli leczenie RAV+SoC  $\leq 2$  lat, czy  $>2$  lat po rozpoznaniu MG. Wraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa i potencjałem inhibitorów CS do zapewnienia kontroli objawów przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na GKS, wyniki te sugerują, że rawulizumab jest skuteczną opcją leczenia we wczesnych lub późnych stadiach MG. Pomimo, że różnica w efektach leczenia dla omawianych podgrup pacjentów ( $\leq 2$  vs  $>2$  lat od diagnozy MG) nie wykazała istotności statystycznej, numerycznie większą poprawę obserwowano u pacjentów, którzy wcześniej zostali włączeni do leczenia RAV+SoC po otrzymaniu diagnozy ( $\leq 2$  lat), co może uzasadniać dalsze badania nad potencjalnymi korzyściami z jego stosowania we wczesnym stadium choroby.

## 11.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### 11.6.1. Ocena skali wg Cochrane Risk of Bias 2 tool

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB2) [2, 3, 4]

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)</b>	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
<input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Intervencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skłapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT/BI</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>NI/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? Lub		ND / T / PT / PN / N / BI

Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? Lub Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?		ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? Lub Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? Lub Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? Lub Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane? <b>Lub</b> Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu CHAMPION MG

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: = CHAMPION MG = Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RAM+SoC
Komparator	PLC+SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia (1-rzędowy punkt końcowy)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,32 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skąpitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	MD = -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
= do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
= Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
= Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	
= Zapis rejestru badań niekomercyjnych (zapis z ClinicalTrials.gov)	

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / FN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT, ang. interactive response technology)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, które z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrażanej była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od	-	ND



stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy do oszacowania efektu przydziału do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była <b>N/PN</b> : Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND
<b>Ocena ryzyka błędu</b>	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny użyto powszechnie stosowanej skali MG-ADL	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytania 4.1 i 4.2 była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND

Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skali, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali MS-ADL.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	-	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
<b>Ogólne ryzyko błędu systematycznego</b>		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

### 11.6.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 11.6.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:				
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędów systematycznych				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:				
<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączono do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełnić jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych [odpowiednie do pytania klinicznego] <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:				
<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

Pytanie	TAK	CZEŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
<p>Jeśli TAK, jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych</li> <li><input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka</li> </ul>				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
<p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu</li> </ul> <p>Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań</li> </ul>				
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
<p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opis populacji</li> <li><input type="checkbox"/> opis interwencji</li> <li><input type="checkbox"/> opis komparatorów</li> <li><input type="checkbox"/> opis punktów końcowych</li> <li><input type="checkbox"/> opis metodyki badań</li> </ul> <p>Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)</li> <li><input type="checkbox"/> opis ośrodków badania</li> <li><input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji</li> </ul>				
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
<p><b>RCTs</b></p> <p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z braku zabezpieczenia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgonu z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z nieprawidłowie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>				
<p><b>nRCTs</b></p> <p>Jeśli CZEŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z błędów selekcji</li> </ul> <p>Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZEŚCIOWO TAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i></li> <li><input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>				
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
<p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)</li> </ul>				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
<p><b>RCTs</b></p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> </ul> <p><b>nRCTs</b></p> <p>Jeśli TAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> </ul>				

Pytanie	TAK	CZEŚCOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę włączenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności				
<input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę włączenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie				
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach <input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, <input type="checkbox"/> autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów				

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 48. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wypaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabodó może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 50. Śledza AMSTAR 2: Soco 2023 [46], Chen 2023 [47], Ma 2024 [48]

Ocena		Socó 2023	Chen 2023	Ma 2024
Ocena				
1.	Czy pytanie badacza i kryteria włączenia do przeglądu jest istotnym pytaniem dotyczącym schematu PRADO?	TAK	TAK	TAK
2.	Czy przegląd zawiera wyznaczone kryteria, że jego metodologię umożliwia „a priori” przed rozpoczęciem procesu przeglądu, czy wyjątkowo znaczące odstępstwa od protokołu?	NE	CZĘŚCOWO TAK*	NE**
3.	Czy autorzy przeglądu wyznaczyli wybrany/między badań, które włączyć do przeglądu?	NE	NE	NE
4.	Czy strategia w poszukiwaniu literatury została oparta na przeszukaniu przynajmniej dwóch niezależnych?	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK
5.	Czy włączając do przeglądu zostały przeprowadzone próby co najmniej dwóch niezależnych?	TAK	TAK	TAK
6.	Czy włączając do przeglądu zostały przeprowadzone próby co najmniej dwóch niezależnych?	TAK	TAK	TAK
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań włączonych i wykluczonych i przedstawili powody ich wykluczenia?	NE	TAK	NE
8.	Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	CZĘŚCOWO TAK	CZĘŚCOWO TAK
9.	Czy autorzy przeglądu przedstawili odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów (risk of bias, RoB) badanych badań włączonych do przeglądu, systematycznego?	TAK	TAK	TAK
10.	Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NE	NE	NE
11.	Czy autorzy przeglądu przedstawili metody statystyczne używane do analizy danych z badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
12.	Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ błędów w poszczególnych badaniach włączonych do wyników metaanalizy lub innych wyników wyników?	NE	TAK	TAK
13.	Czy na etapie integracji/dyktacji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli błędy poszczególnych badań włączonych do przeglądu w wynikach przeglądu?	NE	TAK	TAK
14.	Czy autorzy przeglądu przedstawili wykaz potencjalnych wyjątków i dyktando odnośnie zakwalifikowania badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCOWO TAK	TAK	TAK
15.	Czy w przypadku przeprowadzenia syntetycznej oceny przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wyjątków publikacji (publiacji błędów badań) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NE	TAK	TAK
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając również finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK*	TAK	TAK
A jeśli przegląd jest istotnym pytaniem (podsumowanie oceny)				
		KRYTYCZNE NISKA	UMIĘDOKNANA	KRYTYCZNE NISKA

\* Informacje o finansowaniu badania klinicznego; \* Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano, że badanie zostało sfinansowane przez firmę badawczą; \* Protokół tego przeglądu systematycznego został zarejestrowany na INPLASY (ID rejestracji: 20230112), niedostępny jest formularz do rejestracji przeglądu w systemie INPLASY (https://inplasy.com/Inplasy-2023-7-0112/);

\*\* Przegląd systematyczny Ma 2023 nie został zarejestrowany, ale opiera się na szeregach metodologii badania, zgodnie z formą Cochrane Collaboration, przed rozpoczęciem badania

## 12. PIŚMIENNICTWO

### 12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4, 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366.
4. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET). 18 March 2021. 20210318\_RoB\_2\_crisheet\_cluster\_trial.pdf - Dysk Google
5. [Redacted]
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269; <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358: j4008
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004; 23: 1351-1375
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873-890.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Ultominis®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultominis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultominis-epar-product-information_pl.pdf); ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 19.07.2023 r. [ostatni dostęp: 05.09.2023; open access]
14. [Redacted]
15. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 ([www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)).
16. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct and Indirect Comparisons, Nov 2013.
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002343> [dostęp open access: 24.03.2024 r.]
18. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>. [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
20. EU approved for Ultominis; <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/ultominis-approved-in-eu-for-gmg.html#> [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].



21. Ultominis FDA Approval: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/ultominis-approved-in-the-us-for-adults-with-generalised-myasthenia-gravis.html> [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
22. Kang C, Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis, *Drugs*, 2023 Jun;83(8):717-723.
23. Wygort (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR). Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023, <https://bipold.sotm.gov.pl/assets/files/wykaz-ti/RAPORTY/2023/31-Wygort-reoptr.pdf> [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
24. Kostera-Prusaczyk A, Rejdek K, Słowik A, Gienczyński J, et al. Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023, <https://zdrowieiedukacja.org/2023/05/08/raport-miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny-wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-polsce/> [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
25. [Redacted]
26. EMA, „Guideline on clinical trials in small populations” 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83361/2005, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf) [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
27. Thomsen JLS, et al., Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020 Dec 23; 11:596382, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793630/> [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgodny na refundację. AOTM/T, Nr: OT.4211.1.2023, [https://bipold.sotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/005/RPT/OT\\_42\\_11.1.2023\\_Mytelase\\_30.03.2023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.sotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/RPT/OT_42_11.1.2023_Mytelase_30.03.2023_BIP_REOPTR.pdf) [ostatni dostęp: 04.06.2024; open access].
29. Pismo OT.423.1.31.2024.3.DN dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultominis (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)”. Warszawa, dn. 14 czerwca 2024 r. (Minimalne Wymagania).
30. ChPL Wygort (efgartigimod alfa) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 20.12.2023; [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wygort-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wygort-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 04.06.2024 r.]

## 12.2. Analiza główna

### Badanie CHAMPION MG (faza RCT)

31. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid* 2022; 1 (3), DOI: 10.1096/EVID002100066; <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1096/EVID002100066> [ostatni dostęp: 03.06.2024; open access].
32. Vu T., Ortiz S., Katsuno M., Annane D., Mantegazza R., Beasley K.N., Aguzzi R., Howard J.F., Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Journal of Neurology* (2023) 270:3129–3137; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10188401/pdf/415\\_2023\\_Article\\_11617.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10188401/pdf/415_2023_Article_11617.pdf) [ostatni dostęp: 03.06.2024; open access].
33. EMA Assessment report Ultominis International non-proprietary name: ravulizumab; EMA/688052/2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultominis-h-c-004934-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultominis-h-c-004934-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [ostatni dostęp: 03.06.2024; open access].
34. Wyniki badania CHAMPION MG zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03820293> [ostatni dostęp: 03.06.2024; open access].
35. [Redacted]
36. [Redacted]

37. Howard, J. F., Jr., Vu, T., Mantegazza, R., Kushlaf, H., Suzuki, S., Wiendl, H., Beasley, K. N., Liao, S. and Meisel, A. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of

the CHAMPION MG study. *Muscle & Nerve*. 2024. 69(3):356-365.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.28044> [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].

#### Doniesienie konferencyjne (dodatkowe dane w postaci abstraktów)

39. Brii, V., Shin, J. H., Silvestri, N., Winkley, J., Gordon, A., Suzuki, Y., Aguzzi, R. and Frick, G. Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: A Sub-Analysis of the Phase 3 CHAMPION MG Study According to Chronic IVig Use at Study Entry. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2) [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
40. Muppidi, S., Narayanaswami, P., Meisel, A., Vu, T., Utsugisawa, K., Mantegazza, R., Beasley, K., Liao, S. and Howard, J. Achievement of Improved Post-Intervention Status in Patients with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Ravulizumab during the CHAMPION MG Study. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2) [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].

### 12.3. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej

#### Badanie CHAMPION OLE (open label extension)

41. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gaufr L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023 Aug;270(8):3862-3873. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10134722/pdf/415\\_2023\\_Article\\_11699.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10134722/pdf/415_2023_Article_11699.pdf) [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
42. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; AANEM Annual Meeting 2022. [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
43. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2). [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
44. Mantegazza, R. E., Habib, A. A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: timing of response. *Acta Myologica*. 2023. 42(Supplement 1) (110-111). [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
45. Vu T., Mantegazza R., Annane D., Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S13 American Academy of Neurology 2024 [prezentacja]; April 9, 2024 issue 102 (17 supplement 1); <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000204620> [abstrakt].

### 12.4. Przeglądy systematyczne

46. Sacca, Francesco; Pane, Chiara; Espinosa, Pablo Ezequiel; Sormani, Maria Pia; Signori, Alessio; Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *European journal of neurology*. 2023. 30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872. [ostatni dostęp: 05.06.2024; open access].
47. Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol*. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
48. Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2024 Feb;38(2):93-104. doi: 10.1007/s40263-024-01062-7.

### 12.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

49. EMA, European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>).
50. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>).
51. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>).
52. WHO Uppsala Monitoring Centre (<https://www.who-umc.org/>).

33. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)
34. EMA, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf); ostatni dostęp 03.06.2024 r.
35. <https://www.vigiaccess.org/>; ostatni dostęp: 03.06.2024 r.
36. <https://fda.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a3f71c23ee/sheet/43beeb74-30db-46be-8267-3736382633b4/state/analysis>; ostatni dostęp: 03.06.2024 r.

## 12.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

37. Anderson, M., Jawdat, O., Jabari, D., Chandrashekhar, S., Farmakidis, C., Dimachkie, M. and Pasnoor, M. Real World Experience of New MG Therapies: Single Center Cohort Study. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2).
38. Tokuyasu D, Suzuki S, Utawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 May;11(3):1338-1346. doi: 10.1002/actn3.32031.
39. Zadeh S, Price H, Drews R, Bouffard MA, Young LH, Narayanaswami P. Novel uses of complement inhibitors in myasthenia gravis—Two case reports. *Muscle Nerve*. 2024 Mar;69(3):368-372. doi: 10.1002/mus.28037.
60. Konen FF, Jendretzky KF, Ratuszny D, Schuppner R, Sühs KW, Pawlitzki M, Ruck T, Meuth SG, Skripuletz T. Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report. *J Neurol*. 2024 May;271(3):2898-2901. doi: 10.1007/s00415-024-12234-2.

## 12.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego

Nieadekwatny typ badania (np. brak RCT, grupy kontrolnej, faza extension, case-report, case-series etc.)

61. Konen FF, Jendretzky KF, Ratuszny D, Schuppner R, Sühs KW, Pawlitzki M, Ruck T, Meuth SG, Skripuletz T. Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report. *J Neurol*. 2024 May;271(3):2898-2901. doi: 10.1007/s00415-024-12234-2.
62. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gaut L, Howard JF Jr, CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023 Aug;270(8):3862-3873.
63. Navarro-Carrera, Paula, Garcia-Rodriguez, Julio and Cendejas-Bueno, Emilio. Detection of Neisseria meningitidis in a patient receiving ravulizumab by the FilmArray R Meningitis/Encephalitis panel- A case report. *The Journal of infection*. 2021. 82(6): e22-e23.
64. Tokuyasu D, Suzuki S, Utawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 May;11(3):1338-1346. doi: 10.1002/actn3.32031.
65. Zadeh S, Price H, Drews R, Bouffard MA, Young LH, Narayanaswami P. Novel uses of complement inhibitors in myasthenia gravis—Two case reports. *Muscle Nerve*. 2024 Mar;69(3):368-372. doi: 10.1002/mus.28037.

Przeglądy systematyczne

66. Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol*. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
67. Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2024 Feb;38(2):93-104. doi: 10.1007/s40263-024-01062-7.
68. Sacca, Francesco; Pane, Chiara; Espinosa, Pablo Ezequiel; Sormani, Maria Pia; Signori, Alessio, Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis, *European journal of neurology*, 2023. 30(12):3854-3867.

Przeglądy [niesystematyczne; systematyczne bez wyników dla RAV lub niespełniające PICO], opracowania wtórne lub poglądowe, analizy MAIC

69. Antozzi, C. and Mantegazza, R. Impact of Ravulizumab on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis. Patient Related Outcome Measures. 2023. 14(309-312).
70. Benatar, M., Cutter, G. and Kaminski, H. J. The best and worst of times in therapy development for myasthenia gravis. Muscle and Nerve. 2023. 67(1):12-16.
71. Bernuy-Guevara, Coralina, Chehade, Hassib, Muller, Yannick D., Vionnet, Julien, Cachat, Francois, Guzzo, Gabriella, Ochoa-Sangrador, Carlos, Alvarez, F. Javier, Teta, Daniel, Martin-Garcia, Debora, Adler, Marcel, de Paz, Felix J., Lizaraso-Soto, Frank, Pascual, Manuel and Herrera-Gomez, Francisco. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. Biomedicines. 2020. 8(9).
72. Dalakas MC. Objectivity, practicality, and significance of practice guidelines for the practicing neurologists: What we learnt from consensus criteria in CIDP, Myasthenia Gravis and Inflammatory Myopathies. Ther Adv Neurol Disord. 2023 Sep 4;16:17362864231194821. doi: 10.1177/17362864231194821.
73. Dalakas, M. C. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. Nature Reviews Neurology. 2019. 15(2): 113-124.
74. Dalakas, M. C. Progress in the therapy of myasthenia gravis: Getting closer to effective targeted immunotherapies. Current Opinion in Neurology. 2020. 33(3):543-552.
75. Dalakas, M. C., Alexopoulos, H. and Spaeth, P. J. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. Nature Reviews Neurology. 2020. 16(11):601-617.
76. Dalakas, Marinos C. Role of complement, anti-complement therapeutics, and other targeted immunotherapies in myasthenia gravis. Expert review of clinical immunology. 2022. 18(7):691-701.
77. Dey, M., Bechman, K., Zhao, S., Fragoulis, G. E., Smith, C., Cope, A., Nikiphorou, E., Hyrich, K. L. and Galloway, J. Infection profile of immune-modulatory drugs used in autoimmune diseases: Analysis of summary of product characteristic data. RMD Open. 2022. 8(2):D02621.
78. Gavrilaki, M., Kimiskidis, V. K. and Gavrilaki, E. Precision medicine in neurology: The inspirational paradigm of complement therapeutics. Pharmaceuticals. 2020. 13(11):1-25.
79. Gofinopoulou R, Giudicelli V, Manso T, Kossida S. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. Vaccines (Basel). 2023 Nov 26;11(12):1756. doi: 10.3390/vaccines11121756.
80. Gomathy, S. B., Agarwal, A. and Vishnu, V. Y. Molecular Therapy in Myasthenia Gravis. US Neurology. 2022. 18(1):49-57.
81. Gwathmey, K. G., Ding, H., Hehir, M. and Silvestri, N. How should newer therapeutic agents be incorporated into the treatment of patients with myasthenia gravis? Muscle and Nerve. 2024. 69(4):389-396.
82. Habib, A. A. and Gold, C. S. Advancements in Targeted Therapies for Generalized Acetylcholine Receptor Antibody Positive Myasthenia Gravis: Beginnings of a Paradigm Shift. European Journal of Neurology. 2023. 14(14).
83. Habib, A. A., Ahmedi Jazi, G. and Mozaffar, T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. Muscle and Nerve. 2020. 62(5):579-592.
84. Hartford, C. A., Sherman, S. A., Karantzoulis, S., Guillemin, I., Phinney, M. G., Kelly, K. L., Negron, K. E., Raja, S. M. and Rofail, D. Experience of Daily Life with Generalized Myasthenia Gravis: A Qualitative Investigation and Assessment of Instrument Content Validity. Neurology and Therapy. 2023. 12(6):2079-2099.
85. Iorio, R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. Nature Reviews Neurology. 2024. 20(2):84-98.
86. Kang C. Ravulizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. Drugs. 2023 Jun;83(6):717-723.
87. Laxcano, A. M. and Lalive, P. H. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. Autoimmunity Reviews. 2021. 20(1):102712.
88. Mantegazza, R., Vanoli, F., Frangiamore, R. and Cavalicante, P. Complement inhibition for the treatment of myasthenia gravis. ImmunoTargets and Therapy. 2020. 9(317-331).
89. Mbeeyi, Sarah A., Bozio, Catherine H., Duffy, Jonathan, Rubin, Lorry G., Haniri, Susan, Stephens, David S. and MacNeil, Jessica R. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices,

- United States, 2020. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. 2020. 69(9):1-41.
90. Menon, D., Uma Fincheira, A. and Brill, V. Emerging drugs for the treatment of myasthenia gravis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2021. 26(3):259-270.
91. Menon, Deepak; Brill, Vera, *Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals, Drugs*, 2022; 82 (8): 863–887.
92. Nair, S. S. and Jacob, S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets and Therapy*. 2023. 12(25-43).
93. Riley, Tonya R., Douglas, Janine S., Wang, Christopher and Bowser, Kiarra M. An update of the pharmacological treatment options for generalized myasthenia gravis in adults with anti-acetylcholine receptor antibodies. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2023. 80(11):652-662.
94. Rodolico, C., Nicocia, G., Damato, V., Antonini, G., Liguori, R. and Evoli, A. Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*. 2021. 42(4):1367-1373.
95. San PP, Jacob S. Role of complement in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023 Oct 3;14:1277396. doi: 10.3389/fneur.2023.1277396.
96. Sanchez-Tejerina, D., Sotoca, J., Llaurodo, A., Lopez-Diego, V., Juntas-Morales, R. and Salvado, M. New Targeted Agents in Myasthenia Gravis and Future Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. 11(21):6394.
97. van Steen, C., Celico, L., Spaepen, E., Hagenacker, T., Meuth, S. G., Ruck, T., Smith, A. G., Bodicoat, D. H., de Francesco, M. and Iannazzo, S. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. *Advances in Therapy*. 2024. 20(20).
98. Vanoli, F. and Mantegazza, R. Antibody Therapies in Autoimmune Neuromuscular Junction Disorders: Approach to Myasthenic Crisis and Chronic Management. *Neurotherapeutics*. 2022. 19(3):897-910.
99. Vanoli, F. and Mantegazza, R. What are the pharmacotherapeutic considerations for the treatment of myasthenia gravis? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022. 23(13):1471-1474.
100. Vanoli, Fiammetta and Mantegazza, Renato. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis. *Expert opinion on biological therapy*. 2023. 23(3):233-241.
101. Vesperinas-Castro A, Cortés-Vicente E. Rituximab treatment in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023 Oct 2;14:1273533. doi: 10.3389/fneur.2023.1273533.
102. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampel, N. and Howard, J. F., Jr. Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology & Therapy*. 2023. 12(5):1433-1438. doi: 10.1007/s40120-023-00314-4.
103. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: results from the Phase 3 CHAMPION MG study. *Clinical and experimental neuroimmunology*. 2011. Vol.14(1):73p.
104. Waheed, W., Newman, E., Aboukheba, M., Moin, M. and Tandan, R. Practical Management for Use of Eculizumab in the Treatment of Severe, Refractory, Non-Thymomatous, AChR + Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022. 18(699-719).
- Nieadekwatny typ publikacji (materiały konferencyjne: abstrakty, komentarze etc.) / brak dodatkowych danych**
105. Anderson, M., Jawdat, O., Jabari, D., Chandrashekar, S., Farmakidis, C., Dimachkie, M. and Pasnoor, M. Real World Experience of New MG Therapies: Single Center Cohort Study. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2).
106. Celico, L., Spaepen, E., De Francesco, M., Chiróli, S., Iannazzo, S., Ruck, T. and Meuth, S. G. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efgartigimod Versus Ravulizumab for Generalized Myasthenia Gravis. *Value in Health*. 2022. 23(12 Supplement):S20.
107. d'Aiuti, C. Efficacité du ravulizumab dans la myasthénie généralisée en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic: analyse post hoc en sous-groupe de l'étude CHAMPION-MG *Revue Neurologique*. 2023. 179 (Supplément): S105. (abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny)
108. Dalakas, M. C. Advances in the therapeutic algorithm for myasthenia gravis. *Nature Reviews Neurology*. 2023. 19(7):393-394.

109. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; AANEM Annual Meeting 2022. [abstrakt do CHAMPION OLE]
110. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response. *Neurology*. 2023. 100[17 Supplement 2]; [abstrakt do CHAMPION OLE]
111. Howard J.F, Vu T, Mantegazza R, Kuschel K, Suzuki S, Wiendl H, Beasley K, Liao S, Meisel A. Efficacy of ravulizumab treatment according to time from diagnosis in patients with generalized myasthenia gravis: a post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. *Muscle & Nerve*. 2022; 65:S1-S2. DOI: 10.1002/mus.27340 [abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych]
112. Howard J.F. Jr, Vu T., Mantegazza R., Annane D., Katsuno M., Aguzzi R., Rampal N., Meisel A., and the CHAMPION MG Study Group Chapel Hill, Tampa, Milan, Gardes, Nagoya, Boston, Berlin. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Neurology* May 2022, 98 [18 Supplement] 853. [abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych]
113. Howard J.F. Jr, Vu T., Mantegazza R., Annane D., Katsuno M., Aguzzi R., Rampal N., Meisel A., and the CHAMPION MG Study Group Chapel Hill, Tampa, Milan, Gardes, Nagoya, Boston, Berlin. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Acta Myologica* 41 [3 Supplement 1]: 68 [abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych]
114. Juel V, Vu T, Casasnovas C, Uzawa A, Aguzzi R, Frick G, Howard J.F. Consistent efficacy of ravulizumab across sex and age subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: a post hoc analysis of the CHAMPION MG STUDY. *Muscle & Nerve*. 2022;65:S1. DOI: 10.1002/mus.27340 [abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny]
115. Mantegazza, R. E., Habib, A. A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: timing of response. *Acta Myologica*. 2023. 42(Supplement 1)[110-111. [abstrakt do CHAMPION OLE]
116. Mantegazza, R., Meisel, A., Vu, T., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab Reduces Clinical Deteriorations in Patients with Generalised Myasthenia Gravis. *European Journal of Neurology*. 2022. 29(Supplement 1):59-60. [abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych]
117. Suzuki, S., Howard, J. F., Vu, T., Mantegazza, R., Kuschel, H., Wiendl, H., Beasley, K. N., Liao, S. and Meisel, A. Ravulizumab efficacy in generalized myasthenia gravis by the time from diagnosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14[1]:72-73. [abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych]
118. Uzawa, A., Juel, V., Vu, T., Casasnovas, C., Aguzzi, R., Frick, G. and Howard, J. F. Efficacy of ravulizumab across sex and age subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: A post hoc analysis of the CHAMPION MG study. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14[1]:72. [abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny].
119. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Rampal N, Howard J.F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG Open-label extension. *Muscle & Nerve*. 2022;65:S2. DOI: 10.1002/mus.27340 [abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych]
120. Vu T., Mantegazza R, Annane D, Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S13 American Academy of Neurology 2024 [prezentacje]: April 9, 2024 issue 102 [17\_supplement\_1] <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000204620> [abstrakt].
121. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Rampal, N. and Howard, J. F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in generalized myasthenia gravis: Phase 3 CHAMPION MG study open-label extension. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14[1]:73. [abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych]
122. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Rampal, N. and Howard, J. F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023. 50[Supplement 2](568-569 [abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych]

123. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Revulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study. *Neurology*. 2022. 98(18 SUPPL) (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
124. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of revulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG study. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14(1):73p. (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)


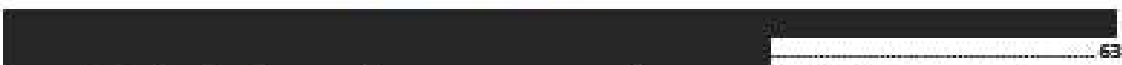



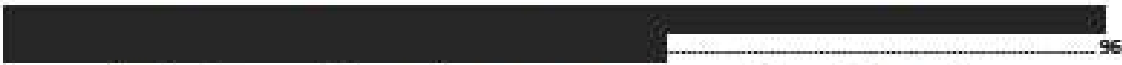

### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS) .....	27
Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2024) 31	
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Sacco 2023) .....	38
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Chen 2023) .....	40
Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Ma 2024) .....	42
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa <sup>A</sup> pacjentów w zakresie stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [31] .....	48
Tabela 7. Charakterystyka pacjentów w zakresie wcześniejszego (tj. 2 lata przed skринingiem do okresu wyjściowego badania <sup>A</sup> ) stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [31] .....	49
Tabela 8. Wcześniejsza historia pacjentów oraz leczenie gMG [31] .....	50
Tabela 9. Schemat dawkowania ravulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą .....	51
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs FLC+SoC (CHAMPION MG) [31] – dane ciągłe (tj. średnie zmiany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT .....	53
.....	53
Tabela 12. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs FLC+SoC (CHAMPION MG) [31] – dane dychotomiczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) [31, ■] dla populacji ITT .....	56
.....	59
Tabela 14. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs FLC+SoC (z wyłączeniem pacjentów, którzy doświadczyli istotnego wpływu Covid-19) [31] .....	68
Tabela 15. Ocena immunogenności RAV+SoC (CHAMPION MG) [32] .....	72
Tabela 16. Bezpieczeństwo dla porównania RAV+SoC vs FLC+SoC (CHAMPION MG) [31] – dane dychotomiczne .....	74
Tabela 17. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs FLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [41] .....	86
Tabela 18. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC oraz FLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane dychotomiczne dla 60-tyg. follow-up [41] .....	87
Tabela 19. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs FLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [45] .....	88
.....	88
Tabela 21. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL <sup>A</sup> dla RAV+SoC→RAV+SoC (Habib 2022/2023 [42, 43] Montagazza 2023 [44]) .....	91
Tabela 22. Utrata pacjentów z badania podczas fazy extension (60 tyg.): RAV+SoC→RAV+SoC oraz FLC+SoC→RAV+SoC – dane dychotomiczne ■ .....	104
Tabela 23. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz FLC+SoC podczas fazy extension (60 tyg.) ■ .....	104
.....	103
Tabela 25. Wyniki trwającego badania RWD (Anderson 2023) [37] .....	109



Tabela 26. Opis efektywności praktycznej dla rawulizumabu na podstawie publikacji typu case report: Konen 2024 [60]	110
Tabela 27. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [13]	114
Tabela 28. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Ultominis® (rawulizumab) (FAERS) [36]; data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2024 r.	115
Tabela 29. Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Ultominis® [35]; data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2024 r.	117
Tabela 30. Metodologia, kryteria włączenia/wykluczenia oraz wyniki i wnioski z niesystematycznego przeglądu Kang 2023 [22]	134
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab	136
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (badania pierwotne) przez Ovid – rawulizumab	136
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (badania wtórne) przez Ovid – rawulizumab	136
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab	136
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Ultominis®	136
Tabela 36. Charakterystyka badania CHAMPION MG wraz z przedłużeniem badania fazy extension CHAMPION OLE	138
Tabela 37. Analiza wrażliwości dla I-rzędowego punktu końcowego; RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [31]	143
	147
	147
Tabela 40. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowanej wcześniej lub braku wcześniejszej terapii dożylnymi immunoglobulinami [39] – dane ciągłe	149
Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (<2 vs >2 lata); CHAMPION MG [37]	151
Tabela 42. Skuteczność kliniczna [tj. średnie zmiany MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych] dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (<2 vs >2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [37]	153
Tabela 43. Skuteczność kliniczna [tj. średnie zmiany przedstawione jako LSM ±SE dla MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych] dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (<2 vs >2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [37]	153
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (<2 vs >2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [37]	157
Tabela 45. Ocena ryzyka błędów systematycznych zgodnie z Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB2) [2, 3, 4]	160
Tabela 46. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu CHAMPION MG	164
Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	166
Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9]	167
Tabela 49. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	170
Tabela 50. Skala AMSTAR 2: Sacca 2023 [46], Chen 2023 [47], Mo 2024 [48]	171

## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania CHAMPION MG [31]	52
Wykres 2. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31, 36] – populacja ogólna (ITT)	61
	61
Wykres 4. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31] – populacja ogólna (ITT)	62
	63
Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]	65
Wykres 7. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali QMG dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]	66
Wykres 8. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]	68
Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg kwestionariusza Neuro-QoL-Fatigue w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [31]	69
Wykres 10. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	89
Wykres 11. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy extension OLE (tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	90
	91
	92
	93
Wykres 15. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	94
Wykres 16. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla porównania RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC [41]	95
	96
Wykres 18. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	97
Wykres 19. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	97
Wykres 20. Średnia zmiana liczby punktów wg Neuro-QoL-Fatigue dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	98
Wykres 21. Średnia zmiana liczby punktów wg Neuro-QoL – Fatigue w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy extension (OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	99
Wykres 22. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat dla grupy RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [41]	100
	102
Wykres 24. Diagram selekcji badań do przeglądu systematycznego wg PRISMA: ravulizumab (oceniaina interwencja)	137

