

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

Institut Arcana  
a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2023 r.

Aktualizacja analizy: czerwiec 2024 r.

## SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....	4
INDEKS SKRÓTÓW .....	5
Streszczenie .....	7
1. Cel i metodyka .....	11
2. Problem zdrowotny .....	12
2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa) .....	12
2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego .....	13
2.3. Etiologia i patogenezą .....	14
2.4. Rozpoznanie .....	15
2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania i rokowanie .....	17
2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą .....	20
2.6.1. Dane epidemiologiczne .....	20
2.6.2. Wielkość populacji docelowej .....	23
2.6.3. Jakość życia .....	24
2.6.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	25
2.6.5. Niezaspokojona potrzeba medyczna .....	33
2.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	35
2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych .....	37
2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce .....	37
2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne .....	41
3. Interwencja .....	46
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	46
3.2. Mechanizm działania .....	48
3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL) .....	48
3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu .....	48
3.5. Przeciwwskazania .....	52
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	52
3.7. Monitorowanie stosowanych technologii .....	53
3.8. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ultominis® (rawulizumab) .....	54
4. Komparator .....	57
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	57
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych .....	63
5. Efekty zdrowotne .....	83
6. Rodzaj i jakość dowodów .....	86
7. Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej .....	87
7.1. Analiza kliniczna .....	87
7.2. Analiza ekonomiczna .....	87
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	88

8.	PICOS – Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego.....	90
9.	Załączniki.....	92
9.1.	Opis proponowanego programu lekowego.....	92
9.2.	Opis stosowanych skali.....	98
9.3.	Międzynarodowe wytyczne ICGMMG 2016 [112].....	102
9.4.	Belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024 r. [131].....	102
9.5.	Niemieckie zalecenia GMS 2023 [133].....	104
9.6.	Japońskie wytyczne 2022 [130].....	106
9.7.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	107
10.	Piśmiennictwo.....	119
11.	Spis tabel.....	126
12.	Spis wykresów i rysunków.....	128

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14 02-676 Warszawa Polska
<b>WYKONAWCA</b>	Institut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	Wrzesień 2023 r.	
<b>DATA AKTUALIZACJI ANALIZY</b>	Maj/czerwiec 2024 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dot. MW)	

### AUTORZY – Institut Arcana a CERTARA Company

██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis problemu zdrowotnego</li> <li>Charakterystyka interwencji</li> <li>Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji</li> <li>Opracowanie dokumentu</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis problemu zdrowotnego</li> <li>Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji</li> <li>Charakterystyka interwencji i komparatorów</li> <li>Obciążenie chorobą</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy po MW (2024 r.)</li> <li>Przegląd wytycznych klinicznych</li> <li>Opis stosowanych skali</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd badań epidemiologicznych</li> <li>Aktualizacja analizy po MW (2024 r.)</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy po MW (2024 r.)</li> <li>Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji</li> <li>Uzasadnienie wyboru komparatora</li> <li>Opracowanie schematu PICO(S)</li> <li>Opracowanie dokumentu</li> <li>Koncepcja analizy i nadzór merytoryczny</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>Kontrola merytoryczna</li> </ul>

### EKSPERCI KLINICZNI

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

### KONFLIKT INTERESÓW

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



## INDEKS SKRÓTÓW

AChR	Receptor acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i> )
AChR-Ab+	Obecność przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny
AEs	Zdarzenie/s niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
aHUS	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>atypical haemolytic uraemic syndrome</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDIA-AMC	Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DRW	Antygen zgodności tkankowej klasy I (HLA) i klasy II
ERG	Efgartigimod alfa (Vyvgart)
EMA	European Medicines Agency
EOMG	Myasthenia gravis o wczesnym początku
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> )
FACT-F	Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue
FDA	Food and Drug Administration
GKS	Glikokortykosteroidy
gMG	Uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Antygen zgodności tkankowej klasy 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> )
ICP	Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. <i>immune checkpoints</i> )
IS NS	Niesteroidowe leki immunosupresyjne
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
K	Kobiety
LOMG	Myasthenia gravis o późnym początku
M	Mężczyźni
MG-ADL	Skala ocena czynności dnia codziennego w miasteni (ang. <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> )
MG-C	Skala ocena stanu klinicznego w miasteni (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i> )
MGFA	Skala Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15	Zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miasteni (ang. <i>Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale</i> )
MG Symptoms PRO	Skala Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcome

MID	Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i> )
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
Neuro-QoL-Fatigue	Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMOSD	Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PE, PLEX	Wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i> )
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PNH	Napędowa nocna hemoglobinuria (ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> )
PP	Plazmafereza (ang. <i>plasmapheresis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QMG	Ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
r.ż.	Rok życia
RAV	Rawulizumab
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
RTX	Rytuksymab
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> )
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
UE	Unia Europejskiej
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
WHO-UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultominis® (rawulizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), zgodnie ze schematem PICO(5) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Ultominis® została opracowana we wrześniu 2023 r. Aktualizację APD 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, MW) [125]. Aktualizacja problemu decyzyjnego 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 związanych z wnioskami o refundację leków [Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań [67], Ustawa o refundacji [68], a także aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [5], uwzględnienie dodatkowych komparatorów, rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych opublikowanych pod dacie złożenia wniosku, w tym wskazanych przez analityków AOTMiT w ramach Minimalnych Wymagań [125].

### Populacja

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 (spełniający ogólne oraz szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [REDACTED]). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest [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 [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.

Zdaniem eksperta klinicznego (prof. Agnieszki Marii Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii) największym problemem związanym z aktualnie  powszechnie  dostępnymi terapiami w Polsce są działania niepożądane leków (objawy nietolerancji i długoterminowe działania niepożądane wskazał również drugi ankietowany przez AOTMiT ekspert<sup>1</sup>) oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów [37]. Potrzeba refundacji rawulizumabu w terapii miasteni jest wskazywana oraz rekomendowana przez polskich ekspertów klinicznych. Umożliwienie dostępu do nowej, zarejestrowanej w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [11].

### Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Ultominis® (substancja czynna: rawulizumab) podawany drogą infuzji dożyłnej jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny [1]. Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej). 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

<sup>1</sup> Opinie ekspertów klinicznych wypowiedzianych w ramach aktualnej (2023 r.) analizy AOTMiT (tj. raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności) dla leku Vyvgart® (efgartigimod) [37]

6–7 podań w ciągu roku [1]. Ravulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym (długodziałający inhibitor C3), który w sposób swoisty wiąże się z białkiem C3 dopełniacza, hamując jego rozkład zapewniając szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza [1, 11].

Aktualnie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Ultomiris® w zakresie finansowania ocenianej interwencji jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ zostały wydane przez francuski HAS [81] oraz niemiecką agencję G-BA [80]. Francuska agencja wskazuje wyższość ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w zakresie pierwszorzędowych oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

Aktualnie trwa ponowne postępowanie dla leku Ultomiris® w kanadyjskiej agencji CDA-AMC (dawny CADTH) [128]. Wniosek dotyczy zawężonego wskazania jako terapii dodatkowej u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+, u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/ lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi.

Na stronie NICE [TA940] odnaleziono informację o przerwaniu postępowania dotyczącego oceny wniosku dla produktu leczniczego Ultomiris® w leczeniu gMG [82]. Powodem wstrzymania procesu był brak przedłożenia wniosku refundacyjnego. Podobnie, ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, oceniana interwencja nie jest rekomendowana do stosowania w ramach szkockiego NHS [129]. Agencja AWMSC [78] odstąpiła od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.

Z kolei, na stronach AOTMiT, PSAC, PTAC/ PHARMAC i SBU, nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris® w gMG.

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Sytuacja epidemiologiczna

Miastenia (MG) jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od 15 do 179 lub od 22 do 367 przypadków/min mieszkańców [27]. Ogólna zapadalność na MG wynosi 3–30 przypadków/ milion osób/rok [27, 26, 22].

W 2018 r. w Polsce zidentyfikowano 8 702 pacjentów z MG, z przewagą kobiet nad mężczyznami w proporcji 1,63:1, a chorobowość w populacji ogólnej wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców – 27,3/100 000 kobiet i 17,69/100 000 mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Zapadalność na MG w Polsce w 2018 r. wyniosła 2,36/100 000 mieszkańców – 2,54/100 000 kobiet i 2,16/100 000 mężczyzn [25].

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0 oszacowana na podstawie danych NFZ w 2023 roku wyniosła 8 528 chorych [133]. Odsetek pacjentów dorosłych wśród pacjentów z miastenią wynosi  $\sim 98\%$  ( $= 8 379/8 528$ ) [133], a szacowana liczba pacjentów dorosłych z MG wynosi 8 379 chorych. Z przedstawionych danych NFZ wynika, że w latach 2020–2023 nastąpił znaczący spadek liczby chorych z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0, co mogło być spowodowane sytuacją epidemiologiczną związaną z pandemią COVID-19 w tym czasie (lata 2020–2021). W związku z czym wydaje się, że dane dla 2019 r. stanowią najlepszą wartość bazową i bardziej adekwatnie odzwierciedlają rzeczywistą liczbę dorosłych pacjentów z miastenią w Polsce, która w 2019 r. wyniosła 9 638 chorych ( $= 9 809 \times \sim 98\%$ ).

### Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Miastenia jest przewlekłą chorobą, której widocznym objawem jest nadmierna męczliwość i osłabienie mięśni prątkowanych. Polscy eksperci w raporcie z 2023 r. wskazują, że objawy miastonii skutkują u chorych znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych i lękowych, niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu słabej mimiki twarzy, która nie pozwala na niewerbalne wyrażanie emocji. Ponadto ze przystosowanie w stanach chronicznych, nawracających i nieuleczalnych prowadzi do wyczerpania i bezradności, a w konsekwencji do rozwoju zaburzeń psychicznych. Uogólniona postać MG powoduje osłabienie mięśni oddechowych, zagrażające niewydolnością oddechową, która występuje w przełomie miastenicznym [11].

Będzie zwrócić także uwagę na relatywnie duże koszty społeczne ponoszone przez system ochrony zdrowia na leczenie MG i jej powikłań, powiększone o straty wynikające utraty produktywności oraz indywidualne środki finansowe przeznaczone przez chorych na przystosowanie gospodarstwa domowego do niepełnosprawności i uzupełniające metody leczenia. Polscy eksperci zaznaczają, że obciążenie systemu opieki zdrowotnej jest duże, m.in. ze względu na leczenie immunosupresyjne, leczenie w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby a także ze względu na ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego. W Polsce w 2022 r. 33,7% pacjentów leczonych było immunosupresantami. Według danych NFZ w zakresie miastonii (G70) w 2019 r. rozliczono 37,6 tys. świadczeń na kwotę 23,2 mln zł. W 2021 r. zaobserwowano wzrost wartości udzielonych świadczeń dla rozpoznania G70 o 11% do 27,2 mln zł, a liczba świadczeń

wzrosła do wartości 41 tys. W 2022 r. wartość świadczeń sprawozdawanych ze wskazaniem miasteni, finansowanych z budżetu NFZ wyniosła 53 111 278 zł. Największy odsetek tej kwoty stanowi nadal leczenie szpitalne (69,4%), na które składają się hospitalizacje (43,1%) oraz koszty programu lekowego (26,3%). Trzecią najbardziej kosztowną kategorią kosztów bezpośrednich finansowanych z NFZ są leki wydawane w aptece (24,2%) [136]. Ponad 70% chorych na miastenie oraz ich opiekunów przyznało, że ta choroba ma wpływ na pracę. Zarobki utraciło ponad 25% chorych na miastenie, a także ponad dwadzieścia procent ich opiekunów [11].

Polscy pacjenci chorujący na miastenie w dalszym ciągu mierzą się z niewystarczającym leczeniem i jego skutkami ubocznymi, a także z brakiem powszechnego dostępu do celowanego leczenia biologicznego, które uderza w przyczynę choroby. Eksperti podkreślają, że długotrwałe leczenie GKS powoduje wiele poważnych powikłań (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zółć i jaskrę, osteoporozę, złamania), a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio. Ograniczenie przewlekłego stosowania GKS poprzez zastosowanie celowanych nowych terapii (np. rawulizumabem) będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów. Warto podkreślić, iż dzięki dostępowi do refundowanego skutecznego leczenia m.in. może nastąpić spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu miasteni.

### Aktualne postępowanie medyczne

#### Aktualna praktyka kliniczna: polska oraz zagraniczna

Postępowanie terapeutyczne w Polsce oraz na świecie (zalecenia obecne we wszystkich wytycznych klinicznych) rozpoczyna leczenie miasteni od doustnych leków należących do inhibitorów acetylocholinoesterazy (najczęściej bromek pirydostrygminy 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 jako wczesną opcję leczenia dedykowaną przede wszystkim populacji pacjentów MuSK-dodatnich. Z kolei, w przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapię immunomodulacyjną – dożylny wlew immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi plazmaferezy/wymiany osocza (PP/PE) [11, 30, 31, 63, 66].

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że obecnie chorzy w Polsce nie mają powszechnego dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. W aktualnym stanowisku z 2023 r. [11] rekomendują zatem objęcie refundacją publiczną w Polsce zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miasteni, takich jak: ekulizumab, rawulizumab, efgartigimod sifa oraz mykofenolan mofetylu, jako realizacji priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce. Od kwietnia 2024 r. w Polsce jest dostępny program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteni (G.70.0)”, w którym finansowane są dwie substancje czynne: efgartigimod sifa (dostępny w mocno zawężonej populacji względem wskazania rejestracyjnego leku; populacja zbliżona z populacją wnioskowaną dla rawulizumabu) oraz rytuksymab (dedykowany dużo szerszej populacji niż wnioskowana interwencja oraz na wcześniejszym etapie choroby).

Najnowsze polskie (Kostera-Fruszczyk 2023 [11]) oraz zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wymieniają rawulizumab jako nową terapię biologiczną dedykowaną populacji dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (UpToDate 2023), jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z (wysoką) aktywnością choroby, w tym u pacjentów opornych (AWMF 2023) lub z ciężką miastenią nieodpowiadającą na standardowe leczenie immunosupresyjne (wytyczne nordyckie 2024 [132]). Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z obecnymi AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [11].

### Komparator

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz związanych do wniosków o refundację leków [67, 68] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

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 kontynuowanie terapii standardowej (ang. standard of care, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinoesterazy (bromek pirydostrygminy), GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (m.in.: azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid,

cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, 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) [67, 68], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzonej jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań, za dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto efgartigimod sifa (jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii), wskazany przez analityków AOTMiT.

### Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne praktyki kliniczne, wytyczne metodologiczne EMA zawarte w dokumencie „Guideline on clinical trials in small populations” [70], publikację Thomson 2020 „Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis” [69], a także polski raport z 2023 r. dot. miasteni i uwzględnione w nich wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszyk 2023 [11]) oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [10].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia (MG-QoL 15r, Neuro-QoL-Fatigue, EQ-3D-3L), odpowiedzi na leczenie (QMG, MG-ADL), pogorszenia, zastosowania leczenia ratunkowego oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

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 i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

#### Analiza ekonomiczna:

- Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR).
- Różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (tata).
- Różnica kosztów (PLN).

#### Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”;
- Koszt inkrementalny.

### Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania head-to-head z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. randomized clinical trial). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. WHO Uppsala Monitoring Centre) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. real world data, RWD).

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana we wrześniu 2023 r. Aktualizację APD przeprowadzono w maju/czerwcu 2024 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania) [125].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris® [1], rawulizumab jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą (w dalszym ciągu) w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) pacjentów z gMG, którzy muszą mierzyć się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, w tym zaostrzeniami, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, utrzymującymi się objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie pomimo wcześniejszego leczenia oraz jego skutkami ubocznymi. Potrzeba refundacji rawulizumabu w terapii miastonii jest wskazywana oraz rekomendowana przez polskich ekspertów klinicznych. Umożliwienie dostępu do nowej, zarejestrowanej w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [11].

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris®): lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.157 (załącznik 9.1).

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych – HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najbardziej aktualnych w Polsce i na świecie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia miastonii, jak również analizę rekomendacji refundacyjnych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.





Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w dalszym ciągu w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab<sup>1</sup>, 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 Krajowy w dziedzinie neurologii) największym problemem związanym z aktualnie powszechnie dostępnymi standardowymi terapiami (leki objawowe, immunosupresyjne) w Polsce są działania niepożądane leków (objawy nietolerancji i długoterminowe działania niepożądane wskazał również drugi ankietowany przez AOTMiT ekspert<sup>2</sup>) oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów [37]. Potrzeba refundacji rawulizumabu w terapii miasteni jest wskazywana oraz rekomendowana przez polskich ekspertów klinicznych. Umożliwienie dostępu do nowej, zarejestrowanej w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [11].

## 2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozwiązanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [8, 9, 12, 14]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe
Kod ICD-10	G70.0

<sup>1</sup> Opinie ekspertów klinicznych wypowiedzianych w ramach aktualnej (2023 r.) analizy AOTMiT (tj. raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności) dla leku Vyvgart® (efgartigimod) [37]

Parametr	Wartość
Synonimy	Miastenia Miastenia gravis Miastenia rzekomoporażna Choroba Erbe-Goltzfama Autoimmunologiczna miastenia gravis Miastenia nabyta Nudliwość mięśni łac. <i>myasthenia gravis pseudoparalytica</i> ; ang. <i>myasthenia gravis</i>
Definicja	Rzadka, nabyta choroba autoimmunologiczna z grupy chorób nerwowo-mięśniowych polegająca na zaburzeniu transmisji nerwowo-mięśniowej. W wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego powstają nieprawidłowe przeciwciała, co doprowadza do osłabienia mięśni.

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) to choroba z autoagresji spowodowana obecnością patogennych przeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego. Miastenia nazywana również miastenią rzekomoporażną, jest schorzeniem układu nerwowego. Choroba ta nie jest dziedziczona genetycznie [11, 12, 14].

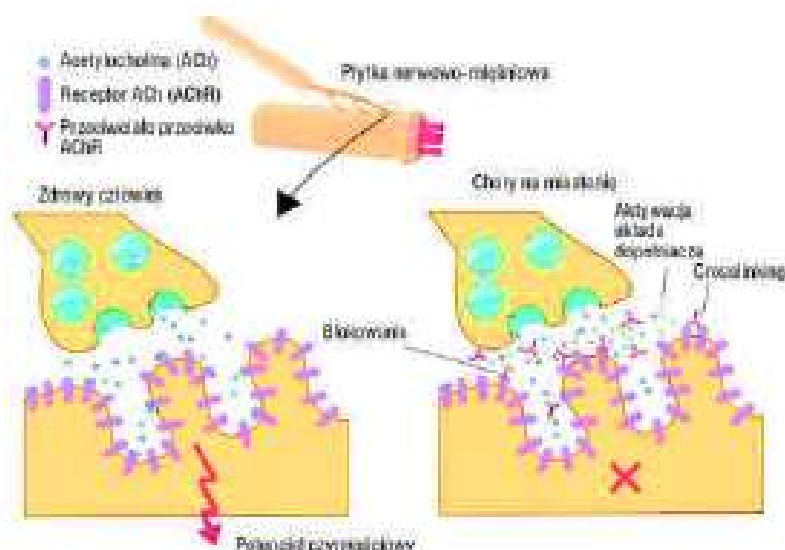
### 2.3. Etiologia i patogeneza

Miastenia jest nabytą chorobą złącza nerwowo-mięśniowego, o etiologii autoimmunologicznej. W przebiegu choroby dochodzi do produkcji przeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal receptor tyrosine kinase*, MuSK) [10, 11]. U ponad 85% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (seropozytywna MG), u około 10-15% pozostałych przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (MuSK-MG) [11].

Przyczyną objawów miastenii jest nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego, który produkuje przeciwciała przeciwko receptorom mięśni odpowiadającym za odbieranie informacji z zakończeń nerwowych. Niszczenie lub blokowanie receptora sprawia, że mięśnie nie otrzymują wystarczającej liczby pobudeń do prawidłowego skurczu i ulegają szybkiemu osłabieniu. Najbardziej charakterystycznymi symptomami choroby są szybka męczliwość mięśni oraz nasilenie się objawów podczas aktywności (wysiłek fizyczny, aktywności dnia codziennego). Osłabienie zmniejsza się lub ustępuje po wypoczynku, dlatego większość chorych lepiej czuje się rano niż wieczorem [12].

Na rysunku poniżej przedstawiono porównanie mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej u ludzi zdrowych oraz osób chorych na miastenię [12].

Rysunek 1. Mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej w populacji zdrowej i chorej na miastenię [12].



Miastenia często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (m.in. D-penicylaminą czy interferonem alfa) [10].

## 2.4. Rozpoznanie

Miastenia to choroba rzadka. Może rozwinąć się w każdym wieku. Pierwsze jej objawy mogą wystąpić od 2-go do 81-go roku życia; najczęściej choroba ujawnia się w dwóch szczytach wiekowych:

- 2. i 3. dekadzie życia, głównie młode kobiety (20-30 lat) oraz
- 6. do 8. dekada życia (50-60 lat), przeważają mężczyźni [12].

Dzieci stanowią jedynie 10% pacjentów [12]. Choroba ta dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia do końca życia [11].

Rozpoznanie miastenii często jest trudne i wymaga dokładnej oceny neurologicznej oraz badań dodatkowych. Często konieczne jest wykonanie prób czynnościowych, farmakologicznych i elektrofizjologicznych. Nieprawidłowości wykryte przez neurologa zależą od postaci miastenii. W surowicy chorych poszukuje się również charakterystycznych przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom odpowiedzialnym za odbieranie impulsu nerwowego przez mięsień [12].

Miastenia jest heterogenną grupą różnych postaci tej choroby [13]; przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 2. Postacie miastenii [13]

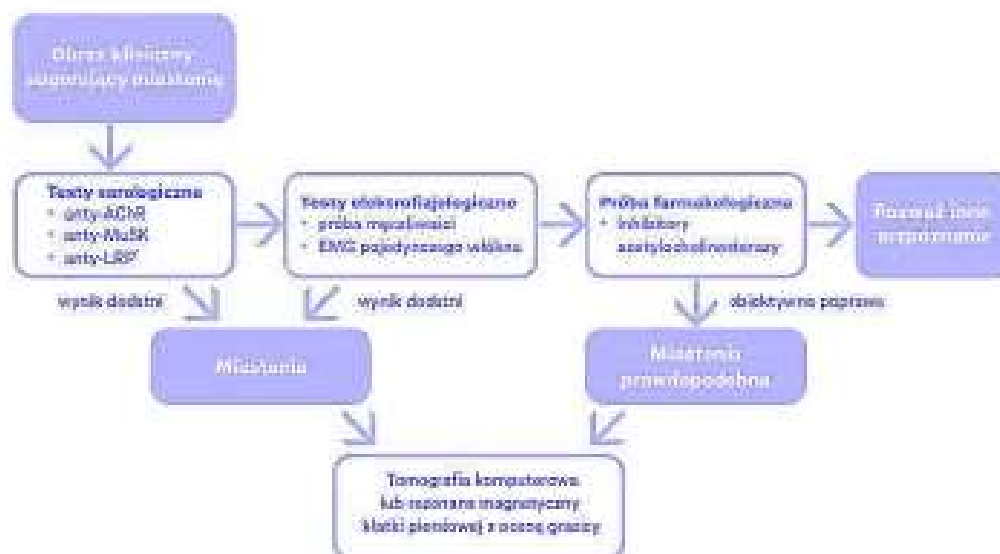
Postać	Wiek wystąpienia objawów	Płeć	Antygen HLA	AChR
MG dziecięca	2-16 r.ż.	K=M		70%
MG o wczesnym początku	18-30 r.ż.	K>M	HLA-B*8 DRW3	90%
MG o późnym początku	30-80 r.ż.	K<M	HLA-B*7 DRW2	80%
MG z grasiczkiem	30-74 r.ż.	K=M		100%
Seronegatywna	18-80 r.ż.	K=M		0%

Rozpoznanie miastenii często jest trudne i wymaga dokładnej oceny neurologicznej oraz badań dodatkowych [12]. W diagnostyce miastenii wykorzystuje się testy serologiczne na obecność swoistych dla tej choroby:

- przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (przeciwciała anty-AChR),
- przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub
- przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) [11].

W dalszej diagnostyce, u pacjentów seronegatywnych wykonuje się testy elektrofizjologiczne (elektrofizjologicznej próby miastenicznej lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego) oraz testy farmakologiczne (test z edrofonium lub z neostygmą). Dodatkowo, u każdego chorego należy wykonać badanie obrazowe, tomografią komputerową lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, ze względu na możliwość współwystępowania nowotworu gruczoły [11, 12]. Poniżej przedstawiono ścieżkę diagnostyczną w Polsce.

Rysunek 2. Ścieżka diagnostyczna w Polsce [11]



### Ocena w kierunku chorób współistniejących

Pacjenci z miastenią mają większe ryzyko wystąpienia innych chorób autoimmunologicznych, najczęściej jest to choroba tarczycy. Z tego powodu zaleca się przesiewową ocenę w kierunku zaburzeń czynności tarczycy. Badania w kierunku innych chorób autoimmunologicznych, np. niedoboru witaminy B12 w przebiegu choroby Addisona-Biermera albo toczenia układowego należy rozważyć po stwierdzeniu objawów sugerujących te schorzenia [11].

W diagnostyce różnicowej miastenii wykonywane są następujące badania [11]:

- Rezonans magnetyczny głowy – przydatne zwłaszcza u pacjentów z objawami ocznymi i opuszkowymi w celu wykluczenia zmian rozrostowych lub udaru mózgu,
- Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa oczodołów – przydatne u pacjentów z izolowanymi objawami ocznymi w celu wykluczenia guza oczodołu lub orbitopatii tarczycowej,
- Elektromiografia – przydatna u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym, który wymaga różnicowania miastenii z miopatią lub chorobą neuronu ruchowego,
- Naskłucie łądźwiowe – przydatne u pacjentów z objawami wymagającymi różnicowania miastenii z zajęciem nerwów czaszkowych przez proces zapalny lub nowotworowy [11].

## 2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny miastonii charakteryzuje duża zmienność objawów o różnym nasileniu. Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 4 stadia choroby (zmodyfikowany podział Osseimana):

- I – miastenia oczna,
- IIA – łagodna postać uogólniona, cechująca się niezadawalającą odpowiedzią na leki,
- IIB – umiarkowana postać uogólniona, cechująca się niezadawalającą odpowiedzią na leki,
- III – ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki,
- IV – późna, ciężka postać miastonii ze znaczącą symptomatologią opuszkową – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata [10, 14].

Umiejscowienie objawów MG charakteryzuje się specyficznym wzorcem, zarówno w momencie wystąpienia pierwszych objawów, jak i w dalszym przebiegu choroby. Głównymi grupami mięśniowymi ulegającymi osłabieniu są mięśnie gałki ocznej (zwykle zajęte jako pierwsze), mięśnie okolicy ustno-gardłowej oraz proksymalne mięśnie kończyn. Typowe przejawy kliniczne osłabienia tych mięśni to opadanie powiek z podwójnym widzeniem, problemy z mówieniem i jedzeniem oraz nietolerancja wysiłku fizycznego. Wystąpienie objawów ustno-gardłowych (opuszkowych) lub objawów kończynowych, określane mianem uogólnienia choroby [11].

Poniżej przedstawiono klasyfikację kliniczną miastonii według *Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)* [15].

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna według MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) [16]

Klasa	Opis
Klasa I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Każde osłabienie mięśni oka,</li> <li>▪ Może wystąpić osłabienie zamknięcia oka,</li> <li>▪ Siła wszystkich innych mięśni jest w normie.</li> </ul>
Klasa II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łagodne osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również wystąpić osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu.</li> </ul>
▪ Klasa IIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>
▪ Klasa IIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również występować mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>
Klasa III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Umiarkowane osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu.</li> </ul>
▪ Klasa IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważający wpływ na mięśnie kończyn, mięśnie osiowe lub obu. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>
▪ Klasa IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również występować mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>
Klasa IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężkie osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym stopniu nasilenia.</li> </ul>
▪ Klasa IVa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>
▪ Klasa IVb	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również mieć mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>

Klasa	Opis
Klasa V	<ul style="list-style-type: none"><li>• Określona jako intubacja, z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest stosowana podczas rutynowego postępowania pooperacyjnego.</li><li>• Zastosowanie rurki do karmienia bez intubacji umieszcza pacjenta w klasie IVb.</li></ul>

U niemal 90% pacjentów pierwsze objawy wynikają z osłabienia mięśni powiek i mięśni poruszających gałkami ocznymi. Chorzy skarżą się na opadanie powiek lub podwójne widzenie, pojawiające się pod koniec dnia lub po dużym wysiłku fizycznym. U wielu osób (10-40%) miastenia może dotyczyć tylko mięśni powiek i oczu (jest to tzw. miastenia oczna) [10, 11, 12].

U pozostałych w ciągu pierwszych 2 lat choroby dojdzie do uogólnienia na pozostałe mięśnie. W tym przypadku mogą wystąpić zaburzenia mowy i połykania oraz osłabienie mięśni twarzy i kończyn. Z zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano) [10, 11, 12].

W zaawansowanych stadiach miasteni obserwuje się osłabienie mięśni odpowiadających za oddychanie – chorzy odczuwają duszność. W przypadku dużego nasilenia choroby, w tzw. przełomie miastenicznym, może również dojść do niewydolności oddechowej, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) może nastąpić przełom cholinergiczny – zespół objawów spowodowanych pobudzeniem receptorów muskarynowych i nikotynowych przez nadmiar acetylocholin lub egzogennych substancji pobudzających układ przywspółczulny [10, 12, 15]

#### Ocena stanu klinicznego – skale

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się następujące skale:

- Skala MGC (ang. *Myasthenia Gravis Composite*) - 10-punktowa ocena, mierząca objawy miasteni na podstawie badania lekarskiego oraz historii pacjenta. Każda pozycja jest punktowana w skali porządkowej z czterema możliwymi kategoriami oraz dodatkowo ważona. Całkowity wynik waha się od 0 do 50, przy czym wyższe wyniki wskazują na poważniejsze upośledzenia. Skala MGC składa się z pozycji pochodzących z innych skali (tj. QMG, MMT (ang. *Manual Muscle Test*), MG-ADL) [10, 18].
- Skala MG-ADL (ang. *The Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*), składa się z 8 pozycji, zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości. Skala ta ocenia objawy MG a także ocenia czynności dnia codziennego w chorobie. Punktacja waha się od 0 (w normie) do 24 (zaawansowany stan chorobowy). Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów; wyższy wynik, cięższa choroba. MG-ADL zawiera dwa pytania o narząd wzroku, trzy pytania dotyczące przełykania oraz żucia, jedno pytanie dotyczące funkcji oddechowych oraz dwa pytania z zakresu motoryki i funkcjonowania kończyn [17, 18, 109]. Skalę MG-ADL przedstawiono w załączniku 9.2.
- Skala QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis Scoring System*), składa się z 13-punktowej ilościowej oceny nasilenia klinicznych objawów miasteni, oceniająca między innymi funkcje oczu, układu oddechowego oraz kończyn. Kwestionariusz wypełniany jest przez lekarza. Punktacja waha się od 0 (norma) do 39 (poważny) [18, 106, 109].

Szczegółowy opis ww. skali / kwestionariuszy przedstawiono w załączniku 9.2.

#### Przebieg choroby

Przebieg choroby jest różnorodny i nieprzewidywalny. Objawy miasteni różnią się zarówno pomiędzy pacjentami, jak w poszczególnych zaostrzeniach u tego samego pacjenta. Pojawiają się okresy zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia przełomów miastenicznych (zwłaszcza przy niewłaściwym leczeniu) [11, 20].

Przełom miasteniczny (kryza miasteniczna) to szybkie i ciężkie narastanie objawów miastenii, prowadzące do niewydolności oddechowej. Co piąty chory z miastenią ma co najmniej jeden przełom w życiu, a jeśli chorobie towarzyszy grasiczak, to ryzyko wystąpienia kryzy wynosi 50% [21].

Przełom miasteniczny najczęściej występuje u chorych z uogólnioną miastenią, wyjątkowo zdarza się u pacjentów z miastenią ogniskową, a jeśli, to zlokalizowaną w obrębie mięśni gardła i krtani. Większość kryz ma miejsce w ciągu pierwszych 2 lat choroby, szczególnie zaś w roku pierwszym [21].

Kryzę miasteniczną może spowodować wiele czynników, np.: infekcje (30-40%), zachłyśnięcie, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zmiany w dawkach i sposobie przyjmowania leków, znaczny wysiłek fizyczny, stres, ciąża, podanie leków nasilających blok nerwowo-mięśniowy. Jednak w 30-40% przypadkach, przyczyna przełomów pozostaje nie znana [21].

Do śmiertelnych chorych z przełomem miastenicznym dochodzi przede wszystkim u osób w wieku podeszłym ze współistniejącymi innymi ciężkimi schorzeniami. Obecnie śmiertelność w przełomie miastenicznym ocenia się na 3-10%. Chory w przełomie miastenicznym wymaga bezwzględnej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, a leczenie chorych w okresie przełomu ma cztery zasadnicze cele:

- leczenie stanu zagrożenia życia, przede wszystkim niewydolności oddechowej,
- identyfikację i eliminację czynników wywołujących przełom miasteniczny,
- leczenie farmakologiczne miastenii,
- ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań i ich intensywne leczenie [21].

#### Powikłania

Pacjenci dotknięci miastenią powinni prowadzić możliwie uregulowany i higieniczny tryb życia z odpowiednią ilością snu. Ważne jest regularne przyjmowanie leków zaleconych przez neurologa. Nadmierne ochłodzenie lub przegrzanie organizmu może nasilać męczliwość mięśni. Ponieważ infekcje potęgują objawy choroby pacjenci powinni rozważyć szczepienia profilaktyczne. Podczas wizyty lekarskiej, szczególnie przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi, konieczne jest poinformowanie o chorobie, ponieważ niektóre leki mogą nasilać jej objawy. Jeśli występują zaburzenia połykania, zalecane jest spożywanie posiłków łatwych do przełknięcia. Miastenii często towarzyszą choroby tarczycy, dlatego zaleca się regularne badanie stężenia hormonów tarczycy (TSH). Wyrównanie hormonalne pomaga opanować objawy miastenii [12].

#### Rokowanie

Miastenia jest chorobą przewlekłą, która towarzyszy choremu przez całe życie. Nasilenie objawów waha się od łagodnych objawów ocznych, po zagrażający życiu stan, jakim jest przełom miasteniczny. Przebieg choroby jest zmienny – występują okresy znacznej poprawy lub nawet całkowitego ustąpienia objawów, kiedy chorzy prowadzą normalny tryb życia i okresy zaostrzeń, czyli nawrotu objawów. Nawrót choroby najczęściej jest spowodowany przez infekcje, zmiany hormonalne lub stres. Jej objawy można jednak skutecznie łagodzić. Prawidłowo leczona miastenia jest chorobą o dobrym rokowaniu dla ponad 90% pacjentów. Decyzje terapeutyczne powinny uwzględniać nasilenie objawów klinicznych, obecność patologii grzycy oraz wiek i inne problemy zdrowotne pacjenta [22, 23]. U około 50% chorych po wieloletnim leczeniu dochodzi do remisji objawów definiowanej jako stan „bez objawów, bez leków”. Szacuje się, że u około 10% chorych dochodzić może także w pierwszych latach leczenia do samoistnej remisji [11].

Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania po terapii GKS lub immunosupresyjnego [37].

## 2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą

### 2.6.1. Dane epidemiologiczne

#### Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia MG

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*) jest nabytą, autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego. MG jest również jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od 15 do 179 lub od 22 do 367 przypadków/mil. mieszkańców [27].

Ogólna zapadalność na MG wynosi 3-30 przypadków/milion osób/rok [27, 26, 22]. Dane dotyczące zapadalności na MG w Europie wskazują szerszy zakres (1,7-30 przypadków/1 milion osób/rok) [26, 28, 27], niż w Stanach Zjednoczonych (3-9,1 przypadków/1 milion osób/rok) [26, 28]. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości.

Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla MG

Parametr	Obszar geograficzny	Wartość (n przypadków/mil.)	Źródła danych	
Chorobowość	Ogółem	100-200	Hehir 2018 [24]	
		13-179 lub 21,9-367,1	Bubuioc 2021 [25]	
		150-200	Dresser 2021 [26]	
	Azja	124 (106-145)	Salari 2021 [27]	
	Europa	109 (64-179)	Salari 2021 [27]	
	Ameryka	100 (82-122)	Salari 2021 [27]	
	Afryka	190 (150-238)	Salari 2021 [27]	
Zapadalność	Ogółem	3,0-30	McGrogan 2010 [28]	
		3-30	Hehir 2018 [24]	
		3,3 (1,7-21,3)	Bubuioc 2021 [25]	
	Europa	4,1-30	Dresser 2021 [26] McGrogan 2010 [28]	
	Ameryka	1,7-30	Salari 2021 [27]	
			3-9,1	Dresser 2021 [26] McGrogan 2010 [28]

Na miastenię choruje w Polsce kilka tysięcy osób [16].

W publikacji Sobieszczuk 2021 [29], zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego przeglądu na potrzeby niniejszej analizy, przedstawiono dane nt. zapadalności i chorobowości miastenii w Polsce. Badaniem objęto całą populację obywateli uprawnionych do świadczeń w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Autorzy przyjęli, iż bromek pirydostygminy i chlerek ambenonium były w Polsce refundowane tylko w leczeniu MG, dlatego na podstawie bazy danych NFZ, uzyskano dane dot. wszystkich recept, na których przepisano bromek pirydostygminy i chlerek ambenonium w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2018 r. Pacjenta z MG zdefiniowano dla celów badania jako osobę, która w ciągu dwóch kolejnych lat otrzymała co najmniej raz świadczenie medyczne kodowane według klasyfikacji ICD-10 jako miastenia (G70) i minimum dwie recepty refundowane na bromek pirydostygminy lub chlerek ambenonium. Podobna metodologia została zastosowana w badaniach epidemiologicznych z innych krajów, m.in. Norwegii, Danii i Portugalii [11, 29]. W 2018 r. w Polsce zidentyfikowano 8 702 pacjentów z MG, z przewagą kobiet nad mężczyznami w proporcji 1,65:1, a chorobowość w populacji ogólnej wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców – 27,3/100 000 kobiet i 17,69/100 000 mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Oszacowana przez autorów badania zapadalność na MG w Polsce w 2018 r. wyniosła 2,36/100 000 mieszkańców – 2,54/100 000 kobiet i 2,16/100 000 mężczyzn [29].



Na podstawie danych dotyczących chorobowości i zapadalności na MG w Polsce w latach 2013-2018 przedstawionych w publikacji Sobieszczuk 2021 [29] przeprowadzono prognozę na kolejne lata. Kalkulacje zostały oparte na prognozie logarytmicznej, która zakłada wolniejszy wzrost liczby chorych. Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące pacjentów z miastenią wg kodu ICD-10: G70 uwzględnienie logarytmicznej linii trendu jest najbardziej uzasadnione metodologicznie. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania BIA (arkusz „Epidemiologia”) [30]. W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wartości.

Tabela 5. Prognoza chorobowości i zapadalności na MG na podstawie danych z publikacji Sobieszczuk 2021 [29]

Lata	Chorobowość / 100 000 osób			Zapadalność / 100 000 osób		
	Ogólna	Kobiety	Mężczyźni	Ogólna	Kobiety	Mężczyźni
2013	14,99	18,77	10,97	2,06	2,24	1,87
2014	16,33	20,23	12,18	1,88	1,96	1,78
2015	17,95	22,17	13,46	2,26	2,34	1,95
2016	19,56	23,96	14,87	2,31	2,47	2,14
2017	21,09	25,57	16,32	2,28	2,39	2,16
2018	22,65	27,30	17,69	2,36	2,34	2,16
2019	22,34	27,00	17,37	2,37	2,34	2,19
2020	22,90	27,63	17,88	2,40	2,37	2,22
2021	23,40	28,18	18,29	2,43	2,39	2,24
2022	23,84	28,68	18,68	2,45	2,61	2,27
2023	24,24	29,13	19,03	2,47	2,63	2,29
2024	24,61	29,54	19,35	2,49	2,65	2,30

Prognozowana na 2024 rok chorobowość na MG w populacji ogólnej wyniosła 24,61/100 000 mieszkańców – 29,54/100 000 kobiet i 19,35/100 000 mężczyzn, natomiast prognozowana zapadalność na MG wyniosła 2,49/100 000 mieszkańców – 2,65/100 000 kobiet i 2,30/100 000 mężczyzn.

#### Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia miastenii uogólnionej

Pierwsze objawy choroby ujawniają się albo w mięśniach gałek ocznych (mówimy wtedy o miastenii ocznej), albo mniej więcej jednakowo we wszystkich mięśniach (miastenia uogólniona). Postać uogólnioną ma około 80% chorych z miastenią [26, 24]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Miastenia uogólniona (gMG)

Parametr	Wartość	Źródło danych
Miastenia uogólniona, gMG	80%	Behr 2018 [24]
	80%	Dresser 2021 [26]

#### Dane epidemiologiczne dotyczące przeciwciał anti-AChR

Podstawowym elementem w diagnostyce miastenii jest ocena kliniczna ze szczególnym uwzględnieniem męczliwości mięśni (osłabienia nasilającego się pod wpływem wysiłku) oraz zmienności nasilenia objawów w czasie. U większości chorych z klinicznymi objawami miastenii diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (przeciwciała anti-AChR) [11]. Przeciwciała anti-AChR występują u średnio 85% (80–90%) pacjentów z miastenią uogólnioną [11] (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 7. Przeciwciała anty-AChR

Parametr	Wartość	Źródło danych
Przeciwciała anty-AChR u chorych z gMG	80%-90%	Kostera-Pruszczyk 2023 [11]
	80%	Dresser 2021 [26]
	85%	McGrogan 2010 [28], Hahir 2018 [24], Salari 2021 [27], Kostera-Pruszczyk 2013 [22], Śtrugałska-Cymowska 2018 [114]
	88%	Hendricks 2019 [113]

#### Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zarówno w polskiej jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 rozpoznaniem dla miastenii jest kod G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe.

W opracowaniu przygotowanym przez AOTMiT na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację dla produktu Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna [10] przedstawiono dane z bazy NFZ dla lat 2018-2022 (I połowa dla 2022), udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe oraz dodatkowo dla podkodu ICD-10: G70.0 – Miastenia ciężka rzekomoporaźna. Na wniosek o udostępnienie informacji publicznej Centrala NFZ przekazała informacje dotyczące liczby pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym ICD-10 G70 lub G70.0 w latach 2022-2023 [135].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo dane NFZ.

Tabela 8. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0 wg danych NFZ

Parametr / rok	2018	2019	2020	2021	2022	2023
A. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0	9 422	9 809	8 647	8 996	7 954	8 528
B. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0	3 259	3 770	4 079	4 408	-	-
C. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0*	10 759	11 391	10 579	11 083	-	-
D. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0 >18 r.ż.* (~98%)	10 559	11 161	10 423	10 892	-	-
E. Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0 (=A. x ~98%)	9 257	9 638	8 496	8 839	7 810*	8 379*

\*Ten sam pacjent może w danym roku mieć sprawozdany kod ICD-10 G70 lub G70.0 jako rozpoznanie główne oraz jako współistniejące; \*dane otrzymane od Centrali NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0 oszacowana na podstawie danych NFZ w 2023 roku wynosiła 8 528 chorych [135]. Odsetek pacjentów dorosłych wśród pacjentów z miastenią wynosi ~98% (=8 379/8 528) [135], a szacowana liczba pacjentów dorosłych z MG wynosi 8 379 chorych.

Z przedstawionych danych NFZ wynika, że w latach 2020-2023 nastąpił znaczący spadek liczby chorych z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0, co mogło być spowodowane sytuacją epidemiologiczną związaną z pandemią COVID-19 w tym czasie (lata 2020-2021). W okresie pandemii pacjenci mieli utrudniony dostęp do świadczeń niezwiązanych z koronawirusem, co mogło się przełożyć na mniejszą liczbę chorych z miastenią zakodowanych do świadczeń realizowanych przez płatnika w tych latach. W związku z czym wydaje się, iż bardziej adekwatne dane odzwierciedlające rzeczywistą liczbę pacjentów z miastenią pochodzą sprzed okresu COVID-19,



### 2.6.3. Jakość życia

Miastenia jest przewlekłą chorobą, której wiodącym objawem jest nadmierna męczliwość i osłabienie mięśni przytkowych. Różnorodne objawy chorobowe negatywnie wpływają na jakości życia chorego. W raporcie „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce” (Kostera-Pruszczyk 2023) [11] wskazano, że objawy miastonii skutkują u chorych znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych, niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu słabej mimiki twarzy, która nie pozwala na niewerbalne wyrażanie emocji. Znacznie częściej diagnozuje się w tej grupie chorych zaburzenia depresyjne i lękowe. Wykazano, że niezależnymi czynnikami wystąpienia depresji były: czas trwania i nasilenie objawów miastonii, brak satysfakcjonującej poprawy pomimo leczenia (rozczarowanie terapią) oraz konieczność stosowania w leczeniu MG dużych dawek glikokortykosteroidów, skutkująca dodatkowymi następstwami działań niepożądanych [11]. Ponadto złe przystosowanie w stanach chronicznych, nawracających i nieuleczalnych prowadzi do wyczerpania i bezradności, a w konsekwencji do rozwoju zaburzeń psychicznych [31]. Autorzy raportu zwracają uwagę na jeszcze jeden objaw występujący u chorych, który towarzyszy ponad połowie osób chorujących – poczucie zmęczenia, które u około 70% spełnia kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia [11].

W badaniu *MyRealWorld-MG* (obejmującym osoby dorosłe z miastenią z 9 krajów) wykazano, że pacjenci z tą chorobą mają istotnie niższą samoocenę stanu swojego zdrowia w porównaniu z ogólną populacją. Jakość życia pacjentów z miastenią jest o około 14 punktów procentowych niższa w stosunku do ogólnej populacji [119, 136].

Do oceny jakości życia u pacjentów z miastenią służą następujące kwestionariusze (szczegóły przedstawiono w załączniku 9.2):

- Kwestionariusz *MG-QoL 15* (ang. *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*) to 15-punktowa skala przeznaczona do oceny jakości życia pacjentów z MG. Każde pytanie może być oceniane przy użyciu skali 5-punktowej (od 0 do 4 punktów, gdzie 0=wcale, 1=trochę, 2=nieco, 3=istotnie, 4=bardzo; maksymalna liczba możliwych do uzyskania punktów wynosi 60) lub 3-punktowej (od 0 do 2 punktów, gdzie 0=wcale, 1=nieco, 2=bardzo; maksymalna liczba punktów wynosi 30). Poszczególne pytania stanowią ocenę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego, a także wpływu na życie zawodowe, rodzinne oraz przyjemności. Wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia pacjentów [18, 32, 107, 109].
- Kwestionariusz *Neuro-QoL-Fatigues* jest podskalą *Neuro-QoL*, która ocenia jakość życia pacjentów w zakresie objawów neurologicznych, koncentrując się na zmęczeniu. Kwestionariusz jest wypełniany przez pacjenta. Im wyższy wynik w tej skali, tym jakość pacjenta jest gorsza [32, 38, 108, 109].
- Kwestionariusz *FACT-F* (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue*) jest eksperymentalną wersją służącą do mierzenia jakości życia związanej z nasileniem męczliwości. Narzędzie składa się z 13 stwierdzeń, do których osoba badana ustosunkowuje się poprzez wybranie jednej z pięciu możliwości ocenianych następnie na 5-stopniowej skali od 0 do 4. Im wyższy wynik, tym mniejsze nasilenie męczliwości [31, 105].
- Skala *MG Symptoms PRO* (ang. *Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcome*) to nowatorska skala proksymalnych objawów MG, która została opracowana do użytku w badaniach klinicznych z wykorzystaniem psychometrycznego podejścia metod mieszanych skoncentrowanych na pacjencie. Skala zawiera 42 pozycje, które obejmują pięć głównych symptomatycznych koncepcji MG, z których każda jest niezależnie oceniana przez podskalę:
  - trzy pozycje związane z osłabieniem:
  - osłabienie mięśni oka (3 pozycje),
  - osłabienie mięśni opuszkowych (10 pozycji),

- o osłabienie mięśni oddechowych (3 pozycje),

plus dwa dodatkowe wyniki związane ze zmęczeniem fizycznym (15 pozycji) i osłabieniem mięśni (9 pozycji). Wszystkie pozycje pytają o doświadczenia pacjentów w ciągu ostatnich 7 dni. Wynik jest obliczany dla każdej podskali w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie rozpatrywanego objawu [19, 52].

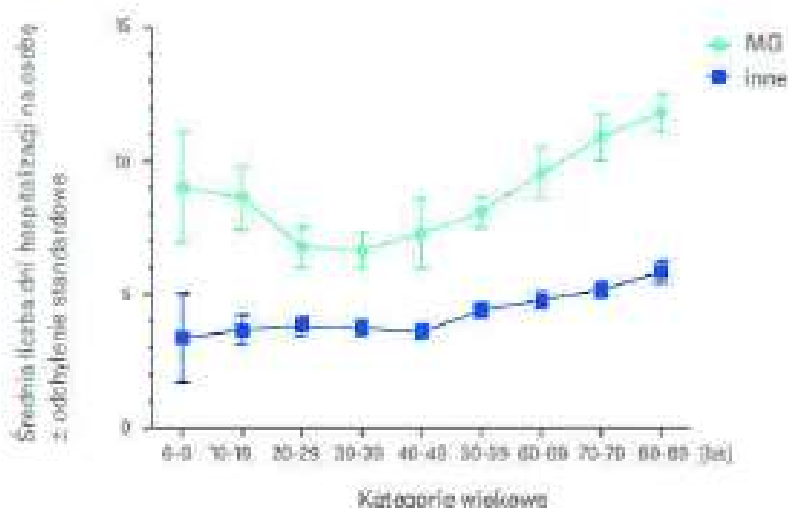
#### 2.6.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

##### Obciążenie ekonomiczne

W 2022 r. Yoder i wsp. [35] opublikowali wyniki ankiety przeprowadzonej wśród pacjentów z miastenią i ich rodzin. Ankieta oszacowała koszty bezpośrednie i pośrednie oraz jakość życia pacjentów z miastenią. W badaniu wzięło udział łącznie 1 058 osób, z których 815 (77%) żyło z chorobą, a 243 (23%) było opiekunami osób chorych. Koszty życia z tą chorobą były wysokie przekraczając 15 tys. USD rocznie. Największą część kosztów obejmowały leki i leczenie, następnie składki na ubezpieczenie zdrowotne, trzecie były koszty diagnozy, kolejne stanowiły koszty profesjonalnej opieki, odliczeń na ubezpieczenie zdrowotne, opieki medycznej, kosztów niemedycznych oraz sprzętu i urządzeń. Celem poradzenia sobie z obciążeniem finansowym 38% ankietowanych wydało oszczędności lub emeryturę, 31% opóźniło finansowanie ważnego wydarzenia rodzinnego, 24% odłożyło duży zakup, 23% opóźniło spłatę kredytu lub pożyczkę lub złożyło wniosek o pomoc rządową, 17% otrzymało pomoc charytatywną, 16% sprzedało nieruchomości, 16% złożyło wnioski o grant/stypendia, 14% opóźniło edukację, 9% uzyskało ulgę w czynszu/hipotece. Największą troską wśród ankietowanych stanowił leki i zabiegi. Siedemdziesiąt pięć procent chorych na miastenię oraz 79% opiekunów przyznało, że ta choroba ma wpływ na pracę. Natomiast aż 27% chorych i 23% opiekunów utraciło zarobki.

Polscy eksperci kliniczni w Raportie z 2023 r. (Kostera-Pruszczyk 2023 [11]) oraz w Raportie z 2024 r. „Liczymy się z miastenią” (Wrana-Kutrzeba 2024 [136]) zaznaczają, że mimo niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej jest duże [11, 136], m.in. ze względu na leczenie immunosupresyjne, leczenie w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby, a także ze względu na ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego. W Polsce w 2022 r. 33,7% pacjentów leczonych było immunosupresantami [11].

Rysunek 3. Średnia długość hospitalizacji u pacjentów z MG hospitalizowanych z powodu MG vs. z innych powodów w kategoriach wiekowych [11].



W 2018 roku hospitalizacji w Polsce wymagało 13,7% pacjentów, a średnia długość hospitalizacji wynosiła  $8,34 \pm 10$  dni i była znacznie dłuższa niż w przypadku innych przyczyn. Hospitalizacje u pacjentów z przełomem miastenicznym były istotnie dłuższe (średnio  $21 \pm 21,9$  dni/osobę) od pozostałych hospitalizacji z powodu MG [11]. Najbardziej aktualne dane NFZ wskazują, że w 2022 r. leczeniem szpitalnym objęto 1 862 pacjentów (liczba hospitalizacji wyniosła 2449), a zatem blisko co piąty pacjent z miastenią (19,7%) wymaga co najmniej jednej hospitalizacji rocznie. Średnio na każdego hospitalizowanego pacjenta przypada 1,32 hospitalizacji na rok [136].

Średni koszty i czas leczenia szpitalnego pacjentów z miastenią rosły na przestrzeni lat 2015–2022 (w latach 2020–2021 odnotowano dodatkowy wzrost średniej liczby dni leczenia szpitalnego związany prawdopodobnie z pandemią COVID-19). W tym okresie nastąpił ponad dwukrotny wzrost czasu hospitalizacji pacjentów z miastenią (3,2 dnia vs 6,7 dnia odpowiednio w 2015 i 2022 roku). Warto podkreślić, że średni koszt hospitalizacji pacjentów z miastenią jest o 50–60% wyższy niż koszt hospitalizacji pacjentów z innymi chorobami mięśni; wynika to m.in. ze znacznie częstszych pobytów na OIT i konieczności stosowania kosztochłonnych procedur leczniczych, takich jak plazmaferezy czy koszty podania immunoglobulin (średni roczny koszt terapii immunoglobulinami zgodnie z danymi NFZ wyniosły 73 922 zł na jednego pacjenta) [136].

W Polsce wg danych NFZ w zakresie miastenii (G70) w 2019 r. rozliczono 37,6 tys. świadczeń na kwotę 25,2 mln zł. W 2020 r. wartość świadczeń dla tego rozpoznania uległa zmniejszeniu o 3% do 24,5 mln zł., a liczba udzielonych świadczeń uległa zmniejszeniu o 8% do 34,6 tys. świadczeń. W 2021 r. zaobserwowano wzrost wartości udzielonych świadczeń dla rozpoznania G70 o 11% do 27,2 mln zł., a liczba świadczeń wzrosła o 19% względem wartości w roku poprzednim do wartości 41 tys. Z danych dotyczących wartości świadczeń w rozpoznaniu G70 według rodzaju udzielonego świadczenia, w 2021 roku NFZ najwięcej wydał na leczenie szpitalne, kwota wynosiła 22,7 mln zł [11]. Z kolei, wartość świadczeń sprawozdawanych ze wskazaniem miastenii, finansowanych z budżetu NFZ w 2022 r. wyniosła 53 111 270 zł. Największy odsetek tej kwoty stanowi nadal leczenie szpitalne (69,4%), na które składają się hospitalizacje (43,1%) oraz koszty programu lekowego (26,3%). Trzecią najbardziej kosztowną kategorią kosztów bezpośrednich finansowanych z NFZ są leki wydawane w aptece (24,2%) [136].

Wykres 1. Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania miastenia (G70) według rodzaju udzielonych świadczeń w 2021 roku [11]



NFZ na wydatki związane z niezdolnością do pracy z powodu miastenii w 2021 roku wydał ogółem 25,5 mln zł. Najwięcej kosztów związanych było z rentami z powodu niezdolności do pracy. W 2021 roku koszty te wyniosły ponad 18,8 mln zł [11]. Natomiast w 2022 r. całkowite wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu miastenii wyniosły 40 372 230 zł. Największą część tych wydatków (72%) stanowiły renty z tytułu niezdolności do prac [136].

Tabela 11. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastenii w latach 2019–2021 [11]

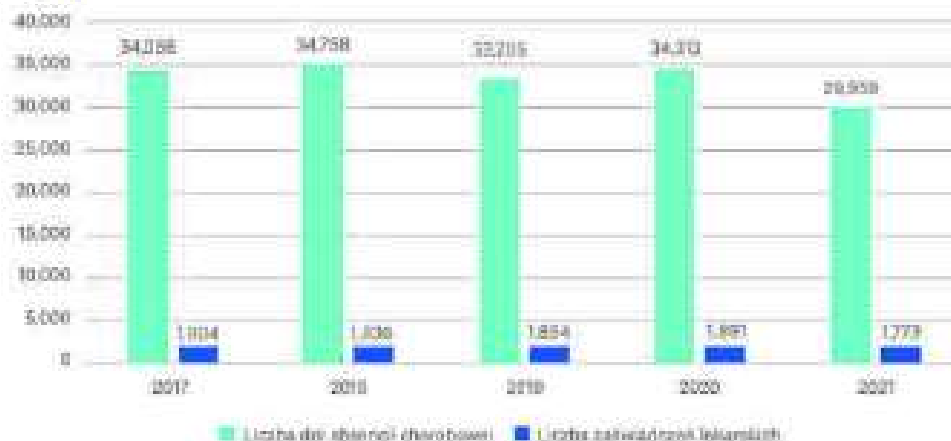
Rok	OGÓLEM	Renty z tytułu niezdolności do pracy	Renty socjalne	Absencja chorobowa	Świadczenie rehabilitacyjne	Rehabilitacja lecznicza
	kwota w tys. zł					
2019	24 487,6	18 853,7	2 324,8	2 381,4	973	10,6
2020	25 703,7	19 207,8	2 413,3	1 695,9	793,6	2,1
2021	25 506,6	19 877,5	2 601,0	3 083,2	1 042,7	2,2

Tabela 12. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miasteni w 2022 r. [136]

Rok	Ogółem	Renty z tytułu niezdolności do pracy	Renty socjalne	Absencja chorobowa	Świadczenia rehabilitacyjne	Zasiłek opiekuńczy
2022	40 372 230 zł	29 025 730 zł	1 614 159 zł	3 737 932 zł	942 969 zł	3 081 441 zł

W 2021 roku łączna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej G70 (miastenią) wyniosła 29 959 dni [11], a w 2022 wzrosła do wartości 35 157 dni [136]. Natomiast liczba zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu miasteni wyniosła 1 773 zaświadczeń w 2021 roku [11].

Wykres 2. Liczba dni absencji chorobowej oraz zaświadczeń lekarskich spowodowanej miastenią w latach 2017–2021 według ZUS [11]



W Polsce w latach 2020–2021 liczba orzeczonych pierwszorazowo rent w wyniku miasteni wynosiła ok. 40 rocznie. W latach 2020–2021 liczba orzeczonych ponownie rent w wyniku miasteni wynosiła 334 oraz 271 odpowiednio [11].

Tabela 13. Orzeczenia ponowne lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miasteni w latach 2020–2021 [11]

Rok	Ogółem				Orzeczenia ustalające stopień niezdolności do pracy									Orzeczenia ustalające celowość przekwalifikowania zawodowego					
					Niezdolność do samodzielną egzystencji				Całkowita niezdolność do pracy				Częściowa niezdolność do pracy						
	Opółem	Mężczyźni	Kobiety	Niewyodróżniono płci	Opółem	Mężczyźni	Kobiety	Niewyodróżniono płci	Opółem	Mężczyźni	Kobiety	Niewyodróżniono płci	Opółem	Mężczyźni	Kobiety	Niewyodróżniono płci			
2021	271	84	188	-	14	6	8	-	69	25	44	-	188	54	132	-	-	-	-
2020	334	103	231	-	30	7	23	-	91	26	65	-	224	70	154	-	-	-	-

Wnioski z Raportu 2024 r. „Liczymy się z miastenią” wskazują, że ponad połowa spośród niemal 9,5 tys. pacjentów chorujących na miastenię jest w wieku produkcyjnym. Nawet co drugi pacjent z miastenią rezygnuje z pracy zawodowej na skutek choroby. Roczne koszty zasiłków chorobowych oraz rent związanych z miastenią wynoszą około 40 mln zł. Roczne koszty pośrednie związane z niepełnosprawnością z powodu miasteni szacuje się na ponad 190 mln zł. Biorąc pod uwagę cztery kategorie kosztów pośrednich (prezenteizm, absenteizm, absenteizm opiekunów i niezdolność do pracy), łączne koszty pośrednie miasteni w Polsce w 2022 r. wyniosły 480 685 103 zł. Warto podkreślić, że sama absencja chorobowa stanowi zaledwie 7,3% kosztów pośrednich. Najwyższe koszty związane są z niepełnosprawnością pacjentów z miastenią (40,2%) i nieefektywną obecnością w pracy (prezenteizm), która odpowiada za 36,4% całkowitych kosztów pośrednich [136].

Istotnym wnioskiem w zakresie obciążenia ekonomicznego z cytowanego Raportu 2023 (Kostera-Pruszczyk 2023) była analiza danych dotyczących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i padaczką, wskazując, iż poprawa w diagnostyce i leczeniu tych pacjentów związana była ze spadkiem świadczeń ZUS z powodu niezdolności do pracy, poprzez utrzymanie produktywności tych osób. Tak więc dostęp do refundowanych nowych terapii dla pacjentów z miastenią, może analogicznie obniżyć wydatki ZUS [11].

#### Obciążenie opiekunów

Występujące objawy miasteni (tj. trudności w połykaniu, duże osłabienie objawów kończynowych) znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, uzależniając chorych od pomocy innych osób. Opieka nad chorymi na miastenię wymaga wiele zaangażowania oraz pomocy w codziennych czynnościach. Nieprzewidywalność choroby i możliwość wystąpienia przełomu MG powoduje długotrwały niepokój u pacjentów i ich opiekunów [121]. Opieka nad pacjentami z MG może wpływać na zdrowie psychiczne ich opiekunów oraz powodować takie skutki jak: stres i niepokój, zmęczenie, wycofanie się, utrata zainteresowania, objawy depresji, wyczerpania emocjonalne/ fizyczne, drażliwość, samookaleczenie się, częstsze chorowanie, zaburzenia snu, zmiana apetytu i/lub masa ciała [122].

Z przeprowadzonych badań wynika, że od 32,0% do 34,8% pacjentów z miastenią wymaga pomocy opiekuna [118, 119]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pracę Thomas 2015 [120], której autorzy za pomocą kwestionariusza EQ-5D zbadali jakość życia w grupie ponad 195 tysięcy brytyjskich „nieformalnych opiekunów”, czyli osób, które udzielają pomocy członkom rodziny, przyjaciołom lub sąsiadom z powodu długotrwałego fizycznego lub psychicznego pogorszenia zdrowia, niepełnosprawności lub problemów związanych z podeszłym wiekiem. Wykazano, że tacy opiekunowie zgłaszali średnio gorszą jakość życia od osób niebędących opiekunami [120].

Biorąc pod uwagę liczbę chorych na miastenię w Polsce oraz średnią aktywność zawodową w populacji 15-89 lat na poziomie 58% (dane GUS), autorzy Raportu 2024 r. [136] oszacowali, że około 323 opiekunów pacjentów z miastenią musiało całkowicie zrezygnować z pracy, a kolejnych 306 opiekunów częściowo zrezygnować z pracy.



Tym samym szacunkowe koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenię wyniosły około 77 349 963 zł. [136].

Podsumowując, miastenia dotyka nie tylko samego pacjenta, ale także jego najbliższego otoczenia. Jeden na 3 chorych potrzebuje pomocy opiekuna, który całkowicie lub częściowo musi zrezygnować z pracy zawodowej. Roczne koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenię szacuje się na blisko 80 mln zł [136].

#### Obciążenie kliniczne

Miastenia jest chorobą rzadką, dlatego pacjenci często spotykają się z brakiem świadomości na temat tej choroby, a co za tym idzie opóźnieniem w postawieniu trafnej diagnozy. Dodatkowo diagnozę utrudnia fakt, że chorzy zgłaszają się z ponad 50 różnymi objawami, które są zmienne a ich kombinacje są bardzo indywidualne. Choroba ta mylona jest z 14 różnymi schorzeniami, m.in. ze stresem, fibromialgią i cukrzycą, w tym 49% błędnych diagnoz przypisywanych jest chorobom psychicznym (26% błędnych diagnoz dotyczy depresji). Brak dostatecznej świadomości oraz brak zdefiniowanej ścieżki dostępu do systemu opieki zdrowotnej utrudnia współpracę między lekarzami i pacjentami. Chorzy na miastenię zgłaszali kontakt z ponad 14 różnymi specjalistami w trakcie diagnostyki i leczenia. Jak wskazuje Marlena Pasternak z Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenie Gravis „Gioconda” wielu neurologów i okulistów nie czują się odpowiednio wykwalifikowanych w leczeniu miastenii, co skutkuje opóźnieniem w odpowiednim leczeniu. Takie problemy występują w wielu krajach europejskich w tym w Polsce [36].

Badanie jakości życia na 2150 pacjentach chorujących na MG wykazało istotne obniżenie wszystkich wskaźników jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36. Na jakość życia najbardziej wpływały takie czynniki jak: stabilność przebiegu miastenii (uzyskana za pomocą optymalnego leczenia), obciążające schorzenia współistniejące a także negatywny wpływ na aktywność zawodową spowodowany chorobą [11].

Tabela 14. Wpływ symptomów na codzienne czynności i jakość życia pacjentów z MG [11]

Symptom	Wpływ symptomów na jakość życia i codzienne czynności pacjentów
Oslabienie mięśni gałki ocznej (zwykle zajęte jako pierwsze)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieoponowane objawy oczne istotnie zaburzają codzienne funkcjonowanie pacjentów, znacznie obniżając jakość ich życia.</li> </ul>
Oslabienie mięśni warg, języka i podniebienia miękkiego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Głos chorych na MG staje się cichy, nabierając nosowego brzmienia, a w miarę trwania wypowiedzi mowa staje się niezrozumiała lub głos zacięta całkowicie.</li> <li>Oslabienie mięśni zaburza także oddychanie podczas snu, prowadząc do powikłań sercowo-naczyniowych i obturacyjnego bezdechu sennego.</li> </ul>
Dysfagia w wyniku osłabienia mięśni żwaczy oraz języka, podniebienia, gardła i przełyku. Oslabienie mięśni żwaczy utrudnia rozdrabnianie pokarmu i formowanie porcji możliwej do połknięcia. Oslabienie mięśni języka, podniebienia, gardła i przełyku zaburza mechanizm połknięcia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień nasilenia dysfagii (zaburzeń z połknięciem) w MG jest podobny do pacjentów z uszkodzonym nerwem krtaniowo wstecznym lub udarem mózgu.</li> <li>Dysfagia wymusza na chorych na miastenię zmniejszenie objętości posiłków i zmianę ich konsystencji na papkowatą, często ze półproduktów ubogich w składniki odżywcze, co prowadzi do niedożywienia.</li> <li>W przypadku zachłyśnięcia się, następują aspiracje treści pokarmowej do oskrzeli a to prowadzi do zachyłkowego zapalenia płuc. Ten stan może zagrażać życiu starszych i przewlekle leczonych immunosupresyjnie pacjentów.</li> </ul>
Oslabienie mięśni mimicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak możliwości wyrażania emocji przez pacjentów chorych na MG, co utrudnia niewerbalną komunikację międzyludzką.</li> </ul>
Oslabienie mięśni barku powodujące	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe bóle odcinka szyjnego kręgosłupa.</li> </ul>

Symptom	Wpływ symptomów na jakość życia i codzienne czynności pacjentów
Oslabienie kończyn	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ograniczenie aktywności fizycznej, częściowo uzależniając pacjentów z miastenią od pomocy osób drugih.</li> <li>Przekrywalna dystrybucja osłabienia mięśni kończyn u chorych na uogólnioną postać miasteni utrudnia wykonywanie prac wymagających dłuższego utrzymywania rąk nad głową a także ze wstawaniem z krzesła i wchodzeniem po schodach.</li> </ul>
Uogólniona postać MG powoduje również osłabienie mięśni oddechowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zagrożeni są pojawieniem się niewydolności oddechowej, występującej w przełomie miastenicznym. W ogólnej postaci MG zaburzenia wentylacji występują stale u większości pacjentów, wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów (ocenianego za pomocą kwestionariusza samooceny SF-36).</li> </ul>
U połowy pacjentów z MG występują depresyjne zaburzenia nastroju	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czynnikami wystąpienia depresji był czas trwania oraz nasilenie objawów miasteni a także brak satysfakcjonującej poprawy pomimo leczenia. Także konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS), co prowadziło do dodatkowych następstw działań niepożądanych.</li> <li>Obniżony nastrój dodatkowo wzmacnia uczucie zmęczenia, które jest większe od obiektywnego osłabienia siły ocenianego badaniem fizykalnym.</li> <li>W badaniu na 82 norweskich pacjentach z lekką postacią MG (z czego 13 stosowało szatiopryną, 2 mykofenolan mofetylu, 1 cyklosporynę i 1 metotreksat a 39 chorych stosowało przewlekłe GKS) vs. 410 osób zdrowych jako grupa kontrolna oceniono, że uczucie zmęczenia doświadcza ponad połowa pacjentów z MG a 70% spełnia kryteria rozpoznania przewlekłego zmęczenia. Ma to negatywny wpływ na jakość życia chorych oraz ich codzienne funkcjonowanie.</li> </ul>

Raport z 2024 r. wskazuje, że terapia GKS nie jest optymalna dla części pacjentów – nie tylko wiąże się z długą listą działań niepożądanych, ale również nie wystarcza do kontroli objawów choroby [136]. Pierwszą linią leczenia immunosupresyjnego są glikokortykosteroidy (GKS), które przy stosowaniu przewlekłym i/lub w dużych dawkach mogą wiązać się z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak [136]:

- niepożądane skutki dla układu mięśniowo-szkieletowego (osteoporoza, miopatia, jądrowa martwica kości),
- niekorzystne skutki metaboliczne i endokrynologiczne (zwiększenie stężenia glikemii, cukrzyca, rozwój cech cushingoidalnych, hamowanie osi podwzgórze-przysadka--nadnercza, zaburzenia wzrostu u małych dzieci i opóźnienie dojrzewania),
- infekcje,
- dolegliwości układu sercowo-naczyniowego (zatrzymanie płynów, obrzęki, przyrost masy ciała, nadciśnienie i zaburzenie rytmu z powodu zwiększonego wydalania nerkowego potasu, wapnia i fosforanów),
- dermatologiczne skutki uboczne (wybroczyny, przerzedzenie i zanik skóry, trądzik, łagodny hirsutyzm, rumień twarzy, rozstępny, zaburzenia gojenia się ran, przerzedzenie włosów i zapalenie skóry wokół ust),
- schorzenia okulistyczne (zaćma, jaskra),
- dolegliwości przewodu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej żołądka, powstawanie wrzodów żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, perforację trzewną i stłuszczenie wątroby),
- neuropsychiatryczne skutki uboczne (łagodna euforia, niepokój, reakcje hipomaniakalne, stany aktywacji, depresja, psychoza, zaburzenia snu, akatyzja).

Eksperti wskazują także, że powszechnie dostępne w Polsce leczenie miasteni (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych – istotnie obciążającym problemem są częste działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii [37, 123, 136]:

- Dr n. med. Małgorzata Bilińska (ekspert kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku) wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wymienia m.in. częste działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii. W przypadku grupy pacjentów tzw. steroidozależnych,

u których nie ma możliwości odstawienia steroidów, obecność działań niepożądanych jest niemal pewna i wiąże się z kosztami leczenia takich powikłań jak: złamanie kręgosłupa i inne [123].

- **Renata Machczek** (przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”) podkreśla, że: *„Pacjenci w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. Dostępne obecnie leczenie miastonii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych (...), a dla większości chorych miastenia pozostaje chorobą na całe życie, znacznie utrudniającą normalne funkcjonowanie. (...) Leki celujące w istotę miastonii są dla chorych ratunkiem i nadzieją, o ile będą dostępne dla wszystkich chorych”* [123].
- **Prof. dr hab. Agnieszka Marii Słowik** (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii) zwraca uwagę, że największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów. Leki objawowe są stosunkowo bezpieczne, jednak mogą wywołać uciążliwe biegunki i bóle brzucha (częsta przyczyna przerwania terapii). W przypadku, gdy leczenie objawowe nie pozwala na osiągnięcie zadowalającej poprawy klinicznej i pacjenci wymagają włączenia leków immunosupresyjnych. Najpopularniejsze z nich to sterydoterapia, która prowadzi jednak do poważnych powikłań: m.in. nadciśnienie tętnicze, zacięma, cukrzyca, osteoporoza. Niesteroidowe leki immunosupresyjne charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań, ale ich poważnym ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na poprawę kliniczną np. w przypadku azatiopryny jest to około 6-12 miesięcy. Większość leków wymaga częstych badań kontrolnych krwi i dodatkowych wizyt kontrolnych [37]. Ponadto ekspertka w najnowszym Raportie 2024 [136] odnosi się do zastosowania nowoczesnych terapii w miastonii, wskazując na ich: *„unikalny mechanizm działania, bardzo dobrą skuteczność kliniczną, stabilną i długotrwałą redukcję nasilenia choroby, rzadszą konieczność stosowania immunosupresji, mniejsze ryzyko zaostrzeń i przełomów miastenicznych wymagających stosowania kosztownych terapii ratunkowych, mniejsza konieczność korzystania z opieki zdrowotnej szpitalnej i ambulatoryjnej stanowi przełom w efektywności terapii tej choroby. Dla 15% chorych, dla których dostępna obecnie terapia jest nieskuteczna, którzy podlegają wielokrotnym i często mało efektywnym i kosztownym hospitalizacjom, możliwość leczenia nowoczesnymi terapiami może stanowić zmianę rewolucyjną”* [136].
- **prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda** (Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) wskazuje w Raportie 2024 [136], że: *„Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi, co znacząco zaburza jakość życia i funkcjonowanie pacjentów. Przekłada się to na wysoki odsetek zaburzeń lękowych oraz poczucie zagrożenia w związku z chorobą. Długą nadzieję dają nowe leki, które już zostały zarejestrowane lub są w procesie rejestracji. Lepsza kontrola choroby może znacząco obniżyć koszty pośrednie związane z chorobą i przede wszystkim poprawić warunki życia pacjentów w wymiarze osobistym, a także społecznym. Niewątpliwie miastenia jest chorobą, która zmienia całkowicie życie pacjentów, co wymaga propagowania wiedzy na jej temat w szerokich kręgach społecznych”* [136].
- **prof. dr hab. n. med. Anna Kosters-Pruszczyk** (kierownik Kliniki Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, European Reference Network Neuromuscular Diseases) odnosi się do aktualnej polskiej sytuacji refundacyjnej: *„Naprzeciw ich potrzebom wychodzi częściowo refundacja apteczna mykofenolanu mofetylu oraz nowy program lekowy leczenia miastonii B.157, w którym opisano szczegółowo warunki dostępności do leczenia rytuksymabem i efgartigimodem, na razie dla najcięższej chorujących pacjentów. Nie zaspokajają to wszystkich najpilniejszych potrzeb, niezbędne jest udostępnienie pacjentom z miastenią jeszcze szerszej gamy nowoczesnych leków zarejestrowanych w tym wskazaniu”* [136].

A zatem, długotrwałe (a nawet dożywotnie) stosowanie kortykosteroidów u pacjentów z MG powoduje poważne zdarzenia niepożądane tj.: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zacięma i jaskra, osteoporoza (złamania) czy zaburzenia neuropsychiatryczne [124]. Ograniczenie przewlekłego stosowania GKS poprzez zastosowanie celowanych terapii (np. rawulizumabem) będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawione dane polskie dla 2019 r. dotyczące utraty zdrowia wynikającej z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością związaną z MG (klasyfikowaną jako inne zaburzenia neurologiczne) [37].

Tabela 15. Utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością w klasyfikacji „inne zaburzenia neurologiczne”. Dane dla 2019 roku [37]

Obciążenie chorobą		Współczynnik na 100 tys.
Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY	Ogółem	21 877,0 (17 390,4 – 27 135,7)
	Kobiety	9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9)
	Mężczyźni	12 047,2 (9 307,0 – 15 050,9)
Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL	Ogółem	11 233,9 (9 388,9 – 13 130,2)
	Kobiety	4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2)
	Mężczyźni	6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7)

Ogólna śmiertelność u polskich pacjentów chorych na MG w latach 2013–2018 wynosiła 3,1–3,5% rocznie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Średnia długość życia nie była krótsza niż w populacji ogólnej. Natomiast wysoka śmiertelność została zaobserwowana u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii, znajdując się w przedziale 17,2–22%. Wysoką śmiertelność notują się również u pacjentów w przebiegu miasteny, wynoszącą ≤10% [11].

Śmiertelność związana z miastenią w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat uległa znacznemu zmniejszeniu, jednak jest to nadal choroba, która istotnie wpływa na jakość życia pacjenta oraz jego bliskich, a także generuje koszty dla chorego oraz systemu ochrony zdrowia [136].

#### Obciążenie społeczne

Chorowanie na rzadkie schorzenie jakim jest miastenia gravis, zmusza pacjentów do dostosowania życia codziennego jak mycie się, ubieranie lub wykonywaniem czynności opiekuńczych do nieprzewidywalnych skutków tej choroby. Często pacjenci muszą dokształcać się w tym zakresie bez wsparcia profesjonalistów. Chorzy w konsekwencji czują się samotni, odizolowani oraz odczuwają brak poczucia wsparcia ze strony systemu opieki zdrowotnej oraz społeczności. Jednym z ważniejszych wymienianych czynników na odczuwanie szczęścia przez chorych jest uznanie miasteny za ważną chorobę. Dodatkowo 50% pacjentów zwraca uwagę na to, że ich najbliższe otoczenie niedowierza wpływu miasteny na ich codzienne życie [36].

W 2023 r. powstał również raport z badania „Zdrowotne i psychospołeczne aspekty życia osób z miastenią” (Sobierajski 2023 [134]), wydany w oparciu o polskie badania socjomedyczne, których głównym celem było poznanie zdrowotnych i psychospołecznych aspektów życia osób z miastenią. W badaniu wzięło udział 321 dorosłych z miastenią, z czego 89,7% stanowiły kobiety oraz zdecydowana większość badanych osób (88,5%) została zdiagnozowana przed 50 r.ż. Jak wynika z raportu Sobierajski 2023 u ponad połowy przypadków (57,3%) diagnoza miasteny stawiana jest najczęściej po długim poszukiwaniu przyczyny przedstawianych przez pacjenta objawów. Ponad połowa badanych (55,7%) zadeklarowała, że ograniczenie sprawności wywołane miastenią jest w dużym i bardzo dużym stopniu dokuczliwe w życiu codziennym, z kolei 2/3 respondentów (63,9%) zadeklarowało, że poczucie stałego zmęczenia wywołane miastenią jest w dużym i bardzo dużym stopniu dokuczliwe w życiu codziennym. W doświadczeniu ankietowanych osób miastenia znacząco rzutuje na ich codzienne funkcjonowanie, aż 80,4% z nich diametralnie zmieniła życie, rodzi obawy o przyszłość i uzależnienie od innych (81,7%). Rentę w związku z chorobą otrzymuje 42,7% ogółu badanych [134].

Ponad 25% spośród uczestników badania, którzy byli leczeni sterydami zgłaszało silne i utrzymujące się działania niepożądane leków z tej grupy, a około 30% uważało, że leczenie to miało duży bardzo duży wpływ na poczucie samoakceptacji i zdrowie psychiczne. Ponad połowa badanych (54,8%) zadeklarowała, że terapia, którą stosują nie spełnia ich oczekiwań i czeka na bardziej skuteczne leki [134].

Według prof. Anny Kostera-Pruszczyk raport *Sobianajski 2023*: „pokazuje najważniejsze obszary codziennego funkcjonowania, obciążenie związane z chorobą. Zwraca uwagę na działania niepożądane stosowanego leczenia dotyczące nie tylko sfery somatycznej, ale rzutujące istotnie na samoakceptację i zdrowie psychiczne. Liczne są obawy ludzi chorujących na miastenię od wielu lat, w tym dotyczące utrzymania samodzielności. Raport wskazuje na liczne niezaspokojone potrzeby chorych na miastenię, zarówno w odniesieniu do opieki medycznej, jak i wsparcia psychologicznego, środowiskowego, społecznego i edukacyjnego.” [134].

### 2.6.5. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Niezaspokojoną potrzebę medyczną w miastении podkreślają kluczowi eksperci kliniczni specjaliści m.in. w dziedzinie neurologii i/lub chorób rzadkich, którzy współtworzyli raport „*Miastenia jako problem kliniczny i społeczny Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce*” (Kostera-Pruszczyk 2023) [11]:

- Prof. dr hab. med. Anna Kostera-Pruszczyk (Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Europejska Sieć Referencyjna dla Chorób Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO NMD, Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich),
- Prof. dr hab. med. Konrad Rejdał (Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego),
- Prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik (Kierownik Katedry Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii),
- Dr n. med. Jakub Gierczyński (MBA, Ekspert systemu ochrony zdrowia),
- Dr n. med. Dariusz Baranowski (Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie),
- Dr n. med. Elżbieta Klimiec-Moskal (Katedra Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie),
- Dr n. med. Aleksandra Pietruczuk (Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie),
- Dr n. med. Ewa Sobieszczuk (Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Europejska Sieć Referencyjna dla Chorób Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO NMGD, Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich),
- Dr n. med. Piotr Winićunas (Naczelny Lekarz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, Generalny Radca Prezesa Naczelnej Rady Lekarskiej, Zakład Prawa Medycznego i Orzecznictwa Lekarskiego – Szkoła Zdrowia Publicznego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie).

Kluczowym postulatem, zarówno lekarzy jak i pacjentów, jest m.in. rekomendacja dotycząca konieczności refundacji nowych, zarejestrowanych w UE leków biologicznych na miastenię: efgartigimodu (Vyvgart®), ekulizumabu (Soliris®) oraz ocenianej interwencji, czyli rawulizumab (Ultomiris®). Szczegóły dotyczące rekomendacji polskich ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. [11].

Tabela 16. Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych z Raportu 2023 (Kostera-Pruszczyk 2023) [11]

Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych	
1.	Organizacja opieki nad chorym na miastenię ( <i>myasthenia gravis</i> , MG) w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość powinna realizować założenia kluczowych dokumentów, formułujących optymalizację opieki nad chorym w Polsce. Skala problemu wyrażona liczbą pacjentów i charakterystyką choroby zmusza do poprawy organizacji opieki poprzez stworzenie modelu skoordynowanej opieki, opartej na referencyjności współpracujących ze sobą podmiotów leczniczych.

2.	Na poziomie POZ konieczne jest zwiększenie zaangażowania lekarza rodzinnego w proces identyfikacji chorych na miastenię oraz kierowanie ich do poradni neurologicznej lub w przypadku nasilonych objawów, do oddziału neurologicznego. Na poziomie poradni chorób nerwowo-mięśniowych oraz ośrodków specjalizujących się w leczeniu miastenii powinna być prowadzona rozszerzona diagnostyka, szczególnie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, a także zapewniona opieka lub opracowany plan postępowania wobec chorych, u których leczenie pierwszego rzutu zwiódło
3.	Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastenii, takich jak: ekulizumab, rowulizumab i efgartigimod alfa oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.

W przypadku miastenii polscy pacjenci oczekują na dostęp do szybkiej diagnostyki, refundację publiczną wszystkich zarejestrowanych leków oraz kompleksową opiekę medyczną [11].

- 91% organizacji pacjenckich wskazało na potrzebę wprowadzenia usprawnień i optymalizacji opieki, a szczególnie utworzenia ośrodków referencyjnych, modelu opieki koordynowanej oraz włączenia fizjoterapeutów i rehabilitantów.
- 83% organizacji pacjenckich wskazało na potrzeby w zakresie poprawy dostępu do technologii lekowych.
- 83% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy dostępu do diagnostyki, w tym w szczególności dostępu do badań genetycznych, ale również monitorowania postępu choroby.
- 71% organizacji pacjenckich zwraca uwagę na potrzebę zmian organizacyjnych w zakresie edukacji lekarzy, przyznawania świadczeń pacjentom, wsparcia dla rodziny i opiekunów, wsparcia w szkole, edukacji i wzrostu dostępności do informacji czy utworzenia rejestru pacjentów.
- 69% organizacji pacjenckich podkreśliło występowanie innych potrzeb niż te związane z technologiami lekowymi, wyrobami medycznymi, diagnostyką czy optymalizacją opieki.
- 51% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy w dostępie do wyrobów medycznych, w tym wzrostu refundacji i zmiany kryteriów przyznawania wyrobów medycznych.
- 22% organizacji pacjenckich dostrzega w ramach innych potrzeb konieczność usprawnienia systemu orzecznictwa o niepełnosprawności [11].

W tabeli poniżej przedstawiono perspektywę organizacji pacjenckich/pacjentów chorujących na MG – ich postulaty oraz komentarze [11].

Tabela 17. Komentarze i perspektywa organizacji pacjenckich/pacjentów chorujących na MG [11]

Komentarze i perspektywa pacjentów/organizacji pacjenckich	
<p>Prezes Katarzyna Kozłowska, Przewodnicząca Zarządu Głównego, Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deficyt wiedzy na temat samej jednostki chorobowej i sposobów jej diagnozowania (brak ścieżki diagnostycznej).</li> <li>▪ Brak szybkiego dostępu do lekarzy specjalistów, ośrodków neurologicznych, w których można uzyskać pomoc, aktualnych opcji terapeutycznych oraz badań klinicznych aktualnie prowadzonych w Polsce.</li> <li>▪ Intensyfikacja działań edukacyjnych w połączeniu z poszerzającym się spektrum opcji terapeutycznych pozwoliłoby na wczesną diagnostykę i indywidualizację procesu leczenia, co stworzy szansę osobom żyjącym z miastenią zachować lepszą sprawność i możliwość realizacji życiowych celów. Będzie to korzystne nie tylko dla pacjentów, ale też ich bliskich i całego społeczeństwa.</li> </ul>
<p>Przedstawiciel Renata Machaczek, Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Glocondo”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecnie leczenie miastenii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające, powoduje także wiele skutków ubocznych.</li> <li>▪ Leki celujące w istotę miastenii są dla chorych ratunkiem i nadzieją na lepszą jakość życia.</li> <li>▪ Potrzeby środowiska miastenicznego są w Polsce dołecze niezaspokojone.</li> </ul>

Komentarze i perspektywa pacjentów/organizacji pacjentek	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie koszty spowodowane specjalistycznym leczeniem (sterydy, immunosupresja), a także koszty ponoszone przez samych chorych (nie tylko samej miastonii, ale i chorób współistniejących), diagnostykę, opiekę oraz na zapewnienie lepszej jakości życia to wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce.</li> </ul>
Przesz Stanisław Meckowski, Krajowe Forum Orphan	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku miastonii polscy pacjenci oczekują na dostęp do szybkiej diagnostyki, refundację publiczną wszystkich zarejestrowanych leków oraz kompleksową opiekę medyczną</li> </ul>
Przesz Anna Woźka, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameton”	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przez społeczeństwo pacjenci z MG często odbierani są jako osoby leniwe lub będące pod wpływem alkoholu lub symulanci. Występuje brak wiedzy i zrozumienia ze strony społeczeństwa i lekarzy. Wszystko to wpływa na pojawienie się depresji i stanów lękowych znacznie pogarszających jakość życia i funkcjonowanie</li> <li>Występuje problem z dostępnością do diagnostyki i leczenia miastonii</li> <li>Jesteśmy zdeterminowani, żeby działać na rzecz poprawy organizacji opieki oraz dostępu do leczenia, zarówno objawowego, jak i do nowoczesnych metod terapeutycznych, korzystnie modyfikujących przebieg choroby. Ważne jest, żeby takie leczenie było dostępne dla najczęściej chorych osób, zanim dojdzie u nich do powstania nieodwracalnych ubytków neurologicznych. Duże nadzieje wiążemy z nowymi, celowanymi lekami biologicznymi, które uderzają w przyczynę choroby. Leki te powinny być refundowane dla pacjentów, którzy ich faktycznie potrzebują, ze względu na ciężkość chorowania na miastenię</li> </ul>

Według *Audytu Krajowego Forum Orphan 2022* potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki są dalej bardzo duże.

## 2.7. Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie miastonii powinno być dobrane indywidualnie i zależeć od stanu klinicznego pacjenta [12]. Każdy chory wymaga indywidualnego podejścia [11, 37]. Nie ma dwóch identycznie chorujących na miastenię osób tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu, stąd miastenia nazywana jest „chorobą płatków śniegu” [11].

Lekami stosowanymi w pierwszej kolejności są tzw. inhibitory acetylocholinoesterazy [11, 12]. Są to leki podawane doustnie, działające objawowo. U części chorych taka forma terapii wystarcza do opanowania objawów miastonii [12]. W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu konieczne jest rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Jeżeli terapia nadal nie przynosi efektów i mamy do czynienia z bardzo dużym nasileniem objawów (np. przełomem miastenicznym) podawane są dożylnie immunoglobuliny (IVIg) lub plazmafereza. Leczenie operacyjne należy rozważyć, jeśli zostanie stwierdzona obecność przetrwałej grasicy lub grasiczaka [11].

W poniższej tabeli zaprezentowano terapie stosowane w leczeniu miastonii.

Tabela 18. Terapie stosowane w leczeniu miastonii [11, 50, 51, 65, 66]

Terapie	Zalecenia
Leczenie objawowe	<p>Leki z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy/cholinoesterazy (AChE-I):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bromek pirydostygminy, inaczej pirydostygmina,</li> <li>chlerek ambenonium</li> <li>neostygmina</li> </ul>

Leczenie immunosupresyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glikokortykosteroidy, GKS (np. prednizon)</li> <li>▪ Niesteroïdowe leki immunosupresyjne:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ azatiopryna</li> <li>▪ metotreksat (MTX)</li> <li>▪ mykofenolan mofetylu</li> <li>▪ cyklosporyna A (CsA)</li> <li>▪ cyklofosfamid</li> <li>▪ takrolimus</li> </ul> </li> <li>▪ Rytuksymab (przeciwciało CD20)</li> </ul>
Nowoczesne leki biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitory białka C3 dopełniacza:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rowuizumab</li> <li>▪ Ekuizumab</li> </ul> </li> <li>▪ Efgartigimod sifa (modulator FcRn)</li> <li>▪ Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICP)</li> </ul>
Krótkodziałające terapie immunomodulujące	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVIg (dożylnie podanie immunoglobuliny)</li> <li>▪ Plazmafereza</li> </ul>
Leczenie operacyjne	Tymektomia
	Dodatkowo Fizjoterapia

Czas wystąpienia efektu klinicznego każdej z terapii leczenia miastenii jest zróżnicowany (Tabela 18). W doborze odpowiedniej terapii dla pacjenta, znaczącą rolę obok nasilenia choroby odgrywa czas do wystąpienia efektu klinicznego [66].

Tabela 19. Czas wystąpienia efektu klinicznego dla niektórych z terapii MG [66]

Terapie		Czas do wystąpienia efektu <sup>a</sup>	Czas do maksymalnego efektu <sup>a</sup>
Leczenie objawowe	Pirydostygmina	10 do 15 minut	2 godziny
Leczenie immunosupresyjne	Prednizon	2 do 3 tygodni	3 do 6 miesięcy
	Azatiopryna	~12 miesięcy	1 do 2 lat
	Mykofenolan mofetylu	6 do 12 miesięcy	1 do 2 lat
	Cyklosporyna A	~ 6 miesięcy	~7 miesięcy
	Takrolimus	~ 6 miesięcy	~12 miesięcy
Nowoczesne leki biologiczne	Efgartigimod sifa	1 do 2 tygodni	~4 tygodnie
	Rowuizumab	1 do 2 tygodni	~4 do 10 tygodni
	Rozanolixumab	1 do 2 tygodni	~4 tygodnie
Krótkodziałające terapie immunomodulujące	Dożylnie immunoglobuliny	1 do 2 tygodni	1 do 3 tygodni
	Plazmafereza	1 do 7 dni	1 do 3 tygodni
Leczenie operacyjne	Tymektomia	1 do 10 lat	1 do 10 lat

<sup>a</sup> Szacowane czasy są przybliżonymi wytycznymi opartymi na dowiedzczeniu klinicznym w miasteni.

Celem terapii w miasteni jest poprawa sprawności u pacjentów objawowych, przy minimalizacji skutków ubocznych. Miastenia jest chorobą przewlekłą [66] i około połowa pacjentów może osiągnąć trwałą remisję objawów i pełną sprawność funkcjonalną [66, 110]. Natomiast u pozostałych pacjentów miastenia będzie chorobą na całe życie [110].



### 2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie.

- EAN (European Academy of Neurology) [39],
- EFNA (European Federation of Neurological Societies) [99],
- GIN (Guidelines International Network) [102],
- ABN (Association of British Neurologists) [41],
- SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [42],
- KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) [43],
- NHMRC (National Health and Medical Research Council) [44],
- AAN (American Academy of Neurology) [45],
- AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) [46],
- PNS (Peripheral Nerve Society) [47],
- TripDataBase (Turning Research into Practice) [48],
- NZGG (New Zealand Guidelines Group) [104],
- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) [40],
- PTChNM (Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych) [103],
- Pubmed [49] – przeszukiwanie z ostatnich 5 lat, 2020-2024,
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (2022 r.), w niniejszym opracowaniu uwzględniono najbardziej aktualne polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych w zakresie zalecanych metod leczenia miastenii, opublikowane w latach 2020-2024, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu).

#### 2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 09.05.2024 r. zidentyfikowano:

- Raport polskich klinicystów z 2023 r. „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce” (Kostera-Pruszczyk 2023) [11], w którym przedstawiono m.in. rozdział „Wytyczne terapeutyczne w miastenii”,
- Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi (WIM 2020 [111]), w których przedstawiono zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastenii.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 20. Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów z MG (Kostera-Pruszczyk 2023) [11]

Polskie zalecenia postępowania klinicznego (Kostera-Pruszczyk 2023) [11]	
Leczenie objawowe – leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy	<p>Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. U dorosłych pacjentów lekiem pierwszego rzutu zwykle jest bromek pirydostryminy (Mestinon®) w dawce 3–5 × 60 mg dziennie. Jeśli objawy MG są satysfakcjonująco kontrolowane bromkiem pirydostryminy w dawce 240–300 mg dziennie, nie ma konieczności włączenia leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>U niewielkiego odsetka pacjentów w momencie nasilenia się objawów cholinergicznym po bromku pirydostryminy, preferowanym lekiem objawowym jest chlorek ambenonium (Myltelase) w tabletkach po 10 mg.</p>
Leczenie immunosupresyjne w I linii	<p><u>Wskazanie do leczenia immunosupresyjnego I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu.</li> <li>W przełomie miastenicznym lub zagrożenia przełomem miastenicznym – wystąpienie stanu bezpośredniego zagrożenia życia jest wskazaniem do wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego.</li> <li>Utrzymywanie się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia pomimo leczenia (osoby dorosłe) dawką 4–5 tabl./dz. leku antycholinesterazowego.</li> </ul> <p><u>Rekomendowane leczenie:</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Leczenie w warunkach ambulatoryjnych prowadzi się stopniowo zwiększając dawkę, zaczynając zwykle u osoby dorosłej od 15–20 mg prednizonu podawanego w jednorazowej dawce porannej, stopniowo zwiększanej do dawki skutecznej, zazwyczaj nie większej niż 1 mg/kg masy ciała. Leczenie GKS prowadzone jest zazwyczaj nie krócej niż 6–12 miesięcy, czasem niezbędne jest przez wiele lat, a nawet dożywotnio. Minimalna dawka skutecznie kontrolująca objawy ustalana jest indywidualnie.</p>
Leczenie immunosupresyjne w II linii	<p><u>Wskazanie do leczenia immunosupresyjnego II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli GKS są przeciwwskazane, nie dają satysfakcjonującej poprawy albo próby zmniejszania ich dawki wiążą się z nawrotem objawów, rozważyć należy możliwość leczenia przewlekłego innymi niż GKS lekami immunosupresyjnymi. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość.</li> </ul> <p><u>Rekomendowane leczenie:</u></p> <p>Najczęściej lek immunosupresyjny podaje się w połączeniu z GKS w małej dawce. Monoterapia lekami immunosupresyjnymi innymi niż GKS jest uzasadniona, gdy pacjent ma bezwzględne przeciwwskazania do GKS lub nie wyraża zgody na leczenie GKS.</p> <p>Należy podkreślić, że inne niż GKS leki immunosupresyjne osiągną skuteczność dopiero po 6–12 miesiącach kuracji, a GKS pozwalają na uzyskanie poprawy znacznie wcześniej, zwykle już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Najczęściej stosuje się azatioprynę, zwykle jako terapia dodana do GKS. Dawka skuteczna wynosi 2–3 mg/kg mc., pełny efekt leczenia uzyskuje się po 6–12 miesiącach podawania leku, który następnie stosuje się przez wiele lat. Innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MG są metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid i takrolimus. Wybór leku powinien uwzględnić indywidualne wskazania i przeciwwskazania oraz plany życiowe (np. prokreację).</p> <p>Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii, takich jak: ekulizumab, rowuizumab i efgartigimod alfa oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.</p>
Leczenie operacyjne: tymektomia	<p>Tymektomia, czyli usunięcie grasicy, jest historycznie pierwszym zabiegiem, który można uznać za leczenie przyczynowe MG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecnie tymektomia zalecana jest u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania. Rekomenduje się, aby operację wykonywać w oddziałach chirurgii mających doświadczenie w leczeniu MG.</li> <li>U pacjentów z podejrzeniem grasiczaka (tzn. z onkologicznym wskazaniem do tymektomii), którzy mają duże nasilenie objawów MG przed operacją, konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego płasmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg).</li> </ul>

Polskie zalecenia postępowania klinicznego (Kostera-Pruszczyk 2023) [11]	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W miastonii bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIg.</li> </ul>
Leczenie przelotnego miastenicznego i zagrażającego przelotnego miastenicznego	<p>Przełot miasteniczny (PM) jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Chory w PM wymaga hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie.</p> <p>Zarówno w przełomie miastenicznym, jak i stanie zagrażającego przełomu miastenicznego (zPM) konieczne jest także leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIg. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIg w dawce 2 g/kg mc. na kurację. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIg, ponadto poprawa może pojawić się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIg. Poprawa po cyklu PE lub IVIg utrzymuje się zazwyczaj przez 4–5 tygodni. W leczeniu PM lub zPM wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIg. Równocześnie rozpoczyna się lub eskaluje leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS w celu uzyskania odległej poprawy i zmniejszenia ryzyka ponownego PM.</p>
Szczepienia	<p>Infekcje mogą powodować pogorszenie stanu chorego na MG. Dlatego zapobieganie infekcjom jest jednym z ważnych elementów opieki przewlekłej. Chorzy na MG powinni być szczepieni szczepionkami uwzględnionymi w programie szczepień obowiązkowych. Ponadto zaleca się sezonowe szczepienie przeciw grypie oraz inne szczepienia wynikające z bieżącej sytuacji epidemiologicznej, np. szczepienie przeciw COVID-19. Należy pamiętać, że u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych atenuowanych.</p>

W Polsce w leczeniu miastonii dostępne są obecnie leki o działaniu objawowym, leki immunosupresyjne, terapie o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczenie operacyjne. W przypadku pogorszenia (PM, zPM) stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne – dożylna wlewy immunoglobulin ludzkich (IVIg) oraz zabiegi wymiany osocza/plazmafereza. Aktualnie w Polsce tylko jedna z innowacyjnych opcji terapeutycznych jest refundowana w leczeniu miastonii, w istotnie zawężonej populacji (ograniczonej do pacjentów uprzednio leczonych glikokortykosteroidami oraz co najmniej 2 lekami z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, którzy mają utrzymujące się objawy choroby i w ciągu ostatniego roku doświadczyli ciężkiego zaostrzenia choroby, wymagającego leczenia ratunkowego lub przełomu miastenicznego), względem wskazania rejestracyjnego.

Opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii, prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów [136].

Polskie wytyczne rekomendują refundację publiczną zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii, takich jak: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [11].

Autorzy ww. wytycznych wskazują ponadto, że rawulizumab dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewni wczesne i długotrwałe leczenie gMG z przeciwciałami anty-AChR 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 dożylniej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu roku [11].

W poniższej tabeli przedstawiono również polskie wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi (WIM 2020) dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastonii.

Tabela Z1. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych (WIM 2020) [111]

Wytyczne (rok) [Referencja]	Zalecenia dotyczące przetoczenia immunoglobulin w miasteni
Wytyczne w zakresie leczenia krwi (WIM 2020) [111]	<p>Zaleca się stosowanie IVIg w leczeniu kryzy miastenicznej i w celu uzyskania poprawy w miasteni o ciężkim przebiegu – siła dowodu 1A.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podstawowy objaw miasteni – zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej – jest spowodowany przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi acetylocholiny lub, w mniejszej liczbie przypadków, przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej.</li> <li>▪ Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie skuteczności i tolerancji IVIg oraz leczniczej wymiany osocza opublikowali Gajdos i wsp., stwierdzając podobny wpływ tych metod terapeutycznych na poprawę stanu zdrowia chorych. Inne badania – kliniczne kontrolowane i z randomizacją – udokumentowały poprawę w zakresie osłabienia mięśni. Badania w sumie objęły 338 chorych. Zaobserwowano istotną poprawę siły mięśniowej w punktacji MIMS (ang. Myasthenic Muscular Score), głównie u chorych z ciężką postacią miasteni.</li> <li>▪ Aktualne zalecenia opracowane przez European Federation of Neurological Societies (EFNS) i dwa aktualne przeglądy Cochrane konkludują, że immunoglobuliny dożyłne (IVIg) są zalecane w krótkookresowym leczeniu ostrych oraz ciężkich przypadków miasteni.</li> <li>▪ Skuteczność IVIg jest podobna do skuteczności wymiany osocza.</li> <li>▪ Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin są także stosowane w przygotowaniu chorego do tymektomii. Brakuje jednak kontrolowanych badań potwierdzających to postępowanie.</li> </ul>

Najczęściej stosowaną terapią ratunkową wśród pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu uogólnionej miasteni jest zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg), których ciągła dostępność dla polskich pacjentów jest niepewna, ze względu na ich deficytowy charakter. Pacjenci mają dostęp do terapii ludzkimi immunoglobulinami dożylnymi i podskórnymi w ramach trzech programów lekowych (B.17.; B.62.; B.67.), ale wg konsultanta krajowego w dz. immunologii klinicznej faktycznie dostęp ten jest ograniczony ze względu na niedobory immunoglobulin na rynku polskim. Zmusza to lekarzy do stosowania nieoptymalnych terapii u tych pacjentów, którzy mają jakąkolwiek alternatywę. Otrzymują inny lek lub mniejsze dawki, po to, żeby zaoszczędzić immunoglobuliny dla tych pacjentów, dla których ich podanie jest warunkiem przeżycia [115].

Ponadto, co roku systematycznie wzrasta zapotrzebowanie na terapie oparte na ludzkim osoczu, które zgodnie z najnowszymi szacunkami może w kolejnych latach rosnąć w tempie dwucyfrowym (dotychczas ok. 9% rocznie). Mimo to w Polsce według danych Narodowego Centrum Krwi spada poziom wykorzystania osocza pozyskiwanego od honorowych dawców krwi. Nie powstała bowiem fabryka frakcjonowania osocza, nie wprowadzono żadnego systemu pozyskiwania i magazynowania tego cennego produktu ani racjonalnego zarządzania nim. A co za tym idzie, na rynku polskim zaczyna brakować leków wytwarzanych z osocza, takich jak np. immunoglobuliny [116].

Mając na uwadze ww. problem z dostępnością immunoglobulin, istotne jest ograniczenie występowania przełomów miastenicznych, a co za tym idzie ograniczenie zużycia IVIg (potrzebnych np. w pierwotnych niedoborach odporności). Szansą na ograniczenie przełomów są nowe leki zarejestrowane w miasteni, w tym rawulizumab. Zmniejszenie zastosowania terapii ratunkowej immunoglobulinami u chorych z miastenią leczonych rawulizumabem będzie miało zatem korzystny wpływ na obciążenie systemu opieki zdrowotnej, szczególnie w zakresie dostępności do deficytowych immunoglobulin dla pacjentów z innymi chorobami wymagającymi zastosowania IVIg (większa liczba immunoglobulin dla pacjentów np. z pierwotnymi niedoborami odporności).

### 2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne

Przeanalizowano treść zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią. Odnaleziono (do dn. 09.05.2024 r.) i włączono do przeglądu najbardziej aktualne wytyczne/zalecenia (w tym publikacje towarzystw naukowych) praktyki klinicznej z ostatnich pięciu lat (2020-2024):

- Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r. (ang. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis, ICGMMG 2020*) [50] stanowiący aktualizację wytycznych dotyczących leczenia miastenii z 2016 r. (opisanych w załączniku 9.3) [112],
- Niemieckie wytyczne AWMF z 2023 r. (ang. *Association of the Scientific Medical Societies in Germany*, niem. *Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*) [51],
- Zalecenia amerykańskiej organizacji ds. Chorób Rzadkich NORD z 2022 (ang. *National Organization for Rare Disorders, USA*) [65],
- Rekomendacje UpToDate z 2023 r.<sup>3</sup> wykorzystujące najnowsze dostępne dowody naukowe oraz doświadczenie klinicystów [66],
- Nordyckie wytyczne dotyczące leczenia miastenii z 2024 r. (Gilhus 2024 [132]).

Odnaleziono również europejskie wytyczne EFNS z 2010 r. (ang. *European Federation of Neurological Societies, EFNS 2010*) [100] oraz EFNS/ENS z 2014 r. [101], jednak ze względu na rok ich publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszym dokumencie. Należy podkreślić, iż ogólne zalecenia praktyki klinicznej uwzględnione w ww. wytycznych są spójne z aktualnymi wytycznymi opisanymi poniżej. Według opinii eksperta klinicznego standardowe postępowanie w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR+) w Polsce jest najbardziej zbliżone do amerykańskich wytycznych ICGMMG 2016 [112] wraz z ich aktualizacją w 2020 r. [50].

Dodatkowo, w załączniku niniejszej analizy przedstawiono inne odnalezione rekomendacje i/lub zalecenia pochodzące z takich krajów jak: Japonia (wytyczne z 2022 r. [130]; załącznik 9.6), Belgia (rekomendacje ekspertów z 2024 r. [131]; załącznik 9.4) oraz Niemcy (zalecenia ekspertów: GNS 2023 [133]; załącznik 9.5). Warto zauważyć, że prezentowane zalecenia niemieckich ekspertów GNS 2023 [133] są spójne z niemieckimi wytycznymi AWMF z 2023 roku [51].

Tabela 22. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG)

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenie postępowania klinicznego
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020 (ICGMMG 2020) [50] (aktualizacja z 2016 r. <sup>3</sup> )	<p>Zalecenia stanowią rozszerzenie lub uzupełnienie publikacji z 2016 roku. Usaktualniono wcześniejsze zalecenia dotyczące tymektomii. Stornuowano nowe zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu, ekuizumabu i metotreksatu, a także takich zagadnień, jak: wczesna terapia immunosupresyjna miastenii ocznej oraz miastenia związana z leczeniem inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego.</p> <p><b>Rytuksymab</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję leczenia u pacjentów z miastenią z przeciwciałami anty-MuSK, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej na początkową terapię immunosupresyjną (ocena: mediana 8; zakres 6–9);</li> <li>2. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miasteni z przeciwciałami anty-AChR jest niepewna. Rytuksymab stanowi opcję leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują innych leków immunosupresyjnych lub leki te okazały się u nich nieskuteczne (ocena: mediana 8; zakres 4–9).</li> </ol> <p><b>Metotreksat</b></p>

<sup>3</sup> Brak dostępu do najnowszej wersji rekomendacji UpToDate z uwzględnieniem daty ostatniej aktualizacji danych w zakresie gMG na dzień 17.08.2023 r.

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>Metotrexat przyjmowany doustnie można rozważyć jako środek ograniczający dawkę kortykosteroidów u pacjentów z miastenią uogólnioną, u których inne leki zmniejszające zapotrzebowanie na kortykosteroidy okazały się nieskuteczne lub nie były tolerowane (ocena: mediana 5; zakres 3–9);</p> <p><b>Ekulizumab</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ekulizumab należy rozważyć w terapii ciężkiej, opornej na leczenie miasteni uogólnionej z przeciwciałami anti-AChR (ocena mediana 5; zakres: 2–9);</li> <li>Ekulizumab należy rozważyć u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć założonych celów leczenia za pomocą innych metod immunoterapii (ocena: mediana 5, zakres: 3–9).</li> <li>Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy się zastosować do wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (ocena: mediana 5; zakres 8–9).</li> </ol> <p><b>Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. immune checkpoints, ICP)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznana wcześniej miastenia nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia inhibitorami ICP, przynajmniej u pacjentów, u których jest ona odpowiednio opiszona (stan minimalnych objawów lub lepszy) (ocena: mediana 8; zakres 5–9);</li> <li>U pacjentów z jawną klinicznie miastenią w czasie leczenia inhibitorami ICP konieczne może być wczesne intensywne leczenie kortykosteroidami w dużej dawce w połączeniu z wymianą osocza lub dawką immunoglobulinami. Decyzja o wycofaniu inhibitorów ICP zależy od stanu onkologicznego (ocena: mediana 8; zakres 7–9).</li> </ol> <p><b>Tymektomia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) U pacjentów w wieku 18–30 lat z uogólnioną miastenią z przeciwciałami anti-AChR bez gruczaka tymektomię należy rozważyć we wczesnym okresie choroby w celu uzyskania lepszych efektów klinicznych oraz zminimalizowania konieczności stosowania immunoterapii i ograniczenia hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (ocena: mediana 9; zakres 2–9); (b) Tymektomię należy zdecydowanie rozważyć u pacjentów z uogólnioną miastenią z przeciwciałami anti-AChR, u których odpowiednie początkowe leczenie immunosupresyjne okazało się nieskuteczne lub spowodowało nietolerowane działania niepożądane (ocena: mediana 9; zakres 3–9).</li> <li>Tymektomia w leczeniu miasteni jest zabiegiem planowym, który należy wykonać, kiedy pacjent jest w stabilnym stanie i może bezpiecznie przeżyć zabieg związany z bólem popoperacyjnym i czynnikami mechanicznymi, mogącymi pogorszyć czynność oddechową (ocena: mediana 9; zakres 8–9)</li> </ol> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji</b></p> <p>Zasady oceny: członkowie panelu ocenili każde zalecenie za pomocą 9-punktowej skali (1–3: nieodpowiednie, 4–6: niepewne, 7–9: odpowiednie). Dla każdego zalecenia wyliczono medianę oraz zakres oceny odpowiedniości i zgodności według metody RAM. W nawiasach podano medianę oraz zakres ocen. Ocenę można rozumieć jako zgodność konsensusu eksperckiego.</p>

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>Association of the Scientific Medical Societies in Germany 2023 [AMMF 2023] [51]</p>	<p>Wytyczne medycy i naukowiec Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego z 2023 r. zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminy w leczeniu objawowym.</li> <li>• Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów i/lub azatiopryny w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do zaawansowanych miasteni jako podstawowe środki immunoterapeutyczne (w dawce odpowiedniej do zaawansowania choroby, z uwzględnieniem chorób współistniejących, przeciwwskazań oraz działań niepożądanych).</li> <li>• Jako alternatywę dla azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu. Dodatkowo, należy zastosować cyklosporynę A, takrolimus lub metotreksat w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji lub przeciwwskazań.</li> <li>• Leczenie objawowe u pacjentów z (wysoką) aktywnością choroby<sup>4</sup>, w tym u pacjentów opornych, powinno być uzupełniane o następujące terapie modyfikujące przebieg:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pozytywnego (dodatniego) statusu AChR-Ab jako leczenie pierwszego wyboru <b>należy zastosować</b> inhibitory dopełniacza (ekulizumab, <b>rowuizumab</b>) lub modulatory FcRn (efgartigimod alfa) i tymektomię.</li> <li>○ W przypadku statusu LRP4-Ab-dodatniego lub statusu seronegatywnego można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn (efgartigimod alfa) i tymektomię.</li> <li>○ W przypadku statusu AChR-Ab+, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego można rozważyć zastosowanie przeciwciała CD20 (rytuksymabu) i tymektomię.</li> </ul> </li> <li>• IVIg i plazmafereza (PLEX/PE)/adsorpcja immunologiczna (IA) powinny służyć jako leki drugiego wyboru. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (ang. autologous haematopoietic stem cell therapy, AHCT), bortezomibi i cyklofosfamid.</li> <li>• Na podstawie morfologii obrazu za pomocą tomografii komputerowej (CT) klatki piersiowej lub rezonansu magnetycznego (MRI) każdego pacjenta z MG należy ocenić pod kątem obecności grasiczaka. Jeśli istnieje podejrzenie grasiczaka, należy zastosować zabieg tymektomii. W zależności od wyników badań histopatologicznych konieczne są dalsze terapie, takie jak radioterapia i/lub chemioterapia.</li> </ul>
<p>National Organization for Rare Disorders 2022 [NORD 2022] [65]</p>	<p>W dokumencie przedstawiono informacje dot. leczenia miasteni. Decyzje dotyczące specyficznego leczenia opierają się na indywidualnej charakterystyce każdego pacjenta.</p> <p>Początkowe leczenie zwykle obejmuje stosowanie inhibitorów cholinesterazy, które zwiększają siłę mięśni poprzez zapobieganie normalnemu rozpadowi neuroprzekaznika acetylocholiny. Stosuje się głównie pirydostygminę w postaci doustnej.</p> <p>U wielu pacjentów z miastenią terapia lekami zmniejszającymi aktywność układu odpornościowego (terapia immunosupresyjna) również przynosi poprawę. Środki, które można łączyć z inhibitorami cholinesterazy, mogą one obejmować kortykosteroidy (np. prednizon) lub niektóre inne leki immunosupresyjne, zwłaszcza azatioprynę, mykofenolan mofetylu, takrolimus i cyklosporynę.</p> <p>U osób z autoimmunologiczną miastenią, plazmafereza, czyli wymiana osocza może złagodzić objawy choroby. Zapewniając krótkotrwałą redukcję poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny, plazmafereza może być skuteczna jako tymczasowa terapia u osób z ciężkimi objawami lub jako pomoc w leczeniu przełomu miastenicznego. Ponadto można zalecić plazmaferezę, aby poprawić stan chorego przed poddaniem się chirurgicznemu usunięciu grasicy.</p> <p>Wlew przeciwciał (immunoglobulin) uzyskanych od tysięcy krwiodawców oraz poprzez oczyszczenie płynnej części krwi (dożylna immunoglobulina, IVIg) może być również stosowana jako terapia tymczasowa przed chirurgicznym usunięciem grasicy lub u osób, które doświadczają okresów silnego osłabienia mięśni.</p> <p>Soliris (ekulizumab) jest przeznaczony do leczenia uogólnionej myasthenia gravis u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR). Jego stosowanie jest zwykle ograniczone do leczenia pacjentów, u których inne terapie okazały się być nieskuteczne. U pacjentów z MG, aby utrzymać sprawność ruchową zaleca się fizjoterapię, prowadzoną w sposób ograniczający nadmierny wysiłek.</p>

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
UpToDate 2023 [66]	<p>W dokumencie przedstawiono przegląd leczenia miastenii.</p> <p>Wyróżnia się cztery podstawowe terapie stosowane w leczeniu miastenii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie objawowe (hamowanie acetylocholinoesterazy) w celu zwiększenia ilości acetylocholiny (ACh) dostępnej w złączu nerwowa-mięśniowym,</li> <li>2. Przewlekłe immunoterapie (glikokortykoidy i niesteroidowe środki immunosupresyjne i immunomodulujące) w celu ukierunkowania na podstawową dysregulację immunologiczną.</li> <li>3. Szybkie, ale krótko działające terapie immunomodulujące (terapeutyczna wymiana osocza i dożylna immunoglobulina).</li> <li>4. Leczenie chirurgiczne (tymektomia).</li> </ol> <p>Początkowe leczenie objawowe:</p> <p>Początkową terapią dla większości pacjentów z łagodną do umiarkowanej miastenii jest doustny inhibitor acetylocholinoesterazy, zwykle pirydostygmina. Neostygmina jest dostępna w postaci doustnej, ale nie jest powszechnie stosowana.</p> <p>Terapie ratunkowe lub pomostowe, tj. wymianę osocza lub dożylną immunoglobulinę są najczęściej stosowane w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostrego zaostrzenia MG, w tym przełom miasteniczny,</li> <li>• przedoperacyjnie, przed tymektomią lub inną operacją</li> <li>• jako „pomost” do wolniej działających immunoterapii (np. azatiopryny lub mykofenolanu) u pacjentów, u których szczególnie pożądane jest unikanie lub minimalizowanie stosowania glikokortykosteroidów</li> </ul> <p>Leki zalecane w ramach immunoterapii to: prednizon, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A (CsA), takrolimus, efgartigimod alfa, rawulizumab, rozanolixumab.</p> <p>Efgartigimod alfa i rawulizumab są lekami biologicznymi stosowanymi w przewlekłej immunoterapii u pacjentów z uogólnioną postacią MG oraz przeciwciałami przeciwko AChR. Czas do wystąpienia efektu dla tych środków wynosi od jednego do dwóch tygodni, więc mogą być one również stosowane jako terapia pomostowa do wolniej działających immunoterapii u pacjentów, u których szczególnie pożądane jest unikanie lub minimalizowanie stosowania glikokortykosteroidów.</p> <p>Równoległe z objawowym leczeniem pirydostygminą i lekami immunoterapeutycznymi, tymektomia odgrywa istotną rolę terapeutyczną. Wskazania, czas oraz opieka przed- i pooperacyjna nad pacjentem z MG poddawanym tymektomii powinny być zarządzane przez chirurga w ścisłej współpracy z anesteziologiem i neurologiem lub innym klinicystą posiadającym doświadczenie w miastenii, aby zminimalizować ryzyko pogorszenia okołoperacyjnego oraz niewydolność oddechową.</p>
Nordyckie wytyczne dot. leczenia gMG (Grimus 2024 [132])	<p>W dokumencie Grimus 2024 przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia uogólnionej miastenii na podstawie dziesięciu nordyckich ekspertów oraz dwóch przedstawicieli pacjentów.</p> <p><b>Główne zalecenia obejmują:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy tj. bromku pirydostygminy (lek pierwszego wyboru) lub chlorku ambenonium (lek drugiego wyboru) w leczeniu objawowym. Terbutalinę i salbutamol można stosować jako środek wspomagający leczenie objawowe.</li> <li>• Immunoterapię należy rozważyć u pacjentów, którzy pomimo optymalnego leczenia objawowego nie osiągnęli celów terapeutycznych. Leki stosowane w uogólnionej miastenii obejmują: azatioprynę (lek pierwszego wyboru), cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus i cyklofosfamid. Rytuksymab należy uznać za lek immunosupresyjny pierwszego rzutu w przypadku nowo rozpoznanej choroby, jako alternatywę dla steroidów i azatiopryny. Rytuksymab należy także rozważyć w przypadku oporności na leczenie, pomimo słabszych dowodów na skuteczność, w porównaniu do danych dla nowo rozpoznanej choroby.</li> <li>• Ze względu na wysokie koszty, inhibitory dopełniacza (do których m.in. należy rawulizumab) oraz inhibitory FcRn są zalecane jedynie w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie immunosupresyjne.</li> <li>• W ciągu 4 miesięcy od diagnozy, u pacjentów z uogólnioną MG z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny, w wieku poniżej 50 lat należy wykonać tymektomię.</li> </ul>



Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	Wytyczne podkreślają, korzystną rolę aktywności fizycznej u pacjentów z miastenią. Pacjenci powinni korzystać z dobranych indywidualnie ćwiczeń pod okiem fizjoterapeuty.

\* Międzynarodowe wytyczne ICGMMG 2016 przedstawiono w załączniku 9.3; \*(Wysoka) aktywność gMG (w tym pacjenci oporni na leczenie) można zdefiniować jako:

- 1) Umiarkowany/wysoka status stał MGFA (≥MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa nawracające ciężkie zaostrzenia/krzypy miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej (IVIg, PE i IA) w ciągu 1 roku od rozpoznania, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LUB
- 2) Utrzymujące się objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenia/krzypy miasteniczne w ciągu ostatniego roku kalendarzowego, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LUB
- 3) Utrzymujące się objawy istotnie wpływające na codzienne funkcjonowanie, nawet o łagodnym/umiarkowanym przebiegu (≥MGFA IIa) utrzymujące się przez ponad przez ponad 2 lata, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego.

W najbardziej aktualnych dokumentach dotyczących praktyki klinicznej z 2023/2024 r. zalecane jest zastosowanie ocenianej interwencji – rawulizumabu (nowego, celowanego leku biologicznego; inhibitora dopełniacza C5) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (UpToDate 2023), jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z (wysoką) aktywnością choroby, w tym u pacjentów opornych na leczenie (AWMF 2023) lub z ciężką miastenią nieodpowiadającą na standardowe leczenie immunosupresyjne (wytyczne nordyckie 2024 r.). W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do zastosowania analizowanej interwencji (ICGMMG 2020, NORD 2022). Niemniej należy zauważyć, że pozostałe wytyczne zostały wydane przed datą zarejestrowania ocenianej technologii przez EMA tj. wrzesień 2022 r.

We wszystkich wyżej wymienionych rekomendacjach podkreśla się konieczność indywidualnego podejścia przy leczeniu pacjentów z miastenią (terapia powinna być dostosowana do każdego pacjenta). Wytyczne zalecają zastosowanie pirydostygminy jako leku pierwszego rzutu (AWMF 2023, NORD 2022, UpToDate 2023, nordyckie wytyczne 2024). Pirydostygmina jest jednym z najczęściej stosowanych inhibitorów cholinesterazy. Leczenie to jednak najczęściej nie jest wystarczające, dlatego należy wprowadzić do terapii leki immunosupresyjne (GKS oraz niesteroidowe terapie immunosupresyjne), a także nowe, celowane terapie biologiczne tj.: ekulizumab, rawulizumab, efgartigimod alfa. Jako terapie ratunkowe (pomostowe) w przypadku wystąpienia pogorszenia, ostrego zaostrzenia (np. przełomu miastenicznego) rekomendowane jest zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) lub wymianę osocza/plazmaferezę. W rekomendacjach wskazuje się także na leczenie operacyjne (tymektomię), jako jedną z opcji leczenia gMG.

## 3. INTERWENCJA

### 3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab, RAW) podawany drogą infuzji dożyłnej jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) [1]. Zawarta substancja czynna – rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [1, 11].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab).

Tabela 23. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) [1]

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa	Ultomiris®
Substancja czynna	Rawulizumab
Postać, dawka i zawartość opakowania <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 300 mg, 1 fiołka</li> <li>▪ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 100 mg, 1 fiołka</li> </ul>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (zał. 9.1).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.137: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteni (G.70.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>2</sup>	Bezpłatnie <sup>3</sup> w ramach proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1)

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris®; <sup>2</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [68] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

28 kwietnia 2022 r. Ultomiris® został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych do leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) [75]. Trzy miesiące później, 21 lipca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w leczeniu gMG [76]. Ostatecznie, we wrześniu 2022 r. lek w ww. wskazaniu został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [77, 1].

Obecnie (od września 2023 r.) produkt leczniczy Ultomiris® (300 mg i 1100 mg) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych: B.95 „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)” oraz B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)” [5].

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultominis® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Ultominis 300 mg/3 ml, 1100 mg/11 ml, 300 mg/30 ml – koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L04AA43; Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Produkt leczniczy Ultominis to postać rawulizumabu wytwarzanego w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO) drogą rekombinacji DNA.</p> <p><u>Ultominis 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</u></p> <p>Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 30 mg/ml. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Sód (4,6 mg na fiolkę o pojemności 3 ml).</p> <p><u>Ultominis 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</u></p> <p>Każda fiolka o pojemności 11 ml zawiera 1100 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 30 mg/ml. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Sód (16,8 mg na fiolkę o pojemność 11 ml).</p> <p><u>Ultominis 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</u></p> <p>Każda fiolka o pojemności 30 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (10 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 3 mg/ml. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Sód (113 mg na fiolkę o pojemności 30 ml)</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<p>Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.</p> <p>Produkt leczniczy Ultominis 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml należy rozcieńczyć do końcowego stężenia 30 mg/ml, a Ultominis 300 mg/30 ml do końcowego stężenia 3 mg/ml. Lek należy przygotować w sposób określony w ChPL.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1371/001 EU/1/19/1371/002 EU/1/19/1371/003
Podmiot odpowiedzialny	Alexion Europe SAS ; 103-105, rue Anatole France 92300 Levallois-Perret, FRANCJA
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019
Przedłużenie pozwolenia	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 czerwca 2021 r.
Ostatnia aktualizacja na stronie EMA	Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 19 lipca 2023 r.
Status leku sierociego (TAK/NIE)	NIE*
Status refundacyjny w Polsce	Lek refundowany w ramach w ramach programów lekowych B.93: „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)” oraz B.96: „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)”
Status refundacyjny w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych

\* Lek oryginalnie posiadał status leku sierociego (decyzja z dnia 30 maja 2016 r.), ale w czerwcu 2018 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lek Ultominis® został wykreślony z rejestru sierocych produktów leczniczych

### 3.2. Mechanizm działania

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. membrane attack complex, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [1].

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w populacji dorosłych pacjentów z gMG wynosi średnio 56,6 dni (SD=8,36). Jako że przeciwciała monoklonalne rawulizumab jest immunoglobuliną gamma (IgG), oczekuje się, że związek ten jest metabolizowany w taki sam sposób, jak wszystkie endogenne cząsteczki IgG (ulega degradacji do niewielkich peptydów i aminokwasów w szlakach katabolicznych) i podlega podobnemu procesowi eliminacji. Rawulizumab zawiera jedynie naturalnie występujące aminokwasy i nie ma znanych czynnych metabolitów.

### 3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

➤ **Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH)**

Produkt leczniczy Ultominis jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:

- u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

➤ **Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical haemolytic uraemic syndrome, aHUS)**

Produkt leczniczy Ultominis jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

➤ **Uogólniona miastenia (ang. generalised myasthenia gravis, gMG)**

Produkt leczniczy Ultominis jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR).

➤ **Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)**

Produkt leczniczy Ultominis jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. aquaporin-4, AQP4).

### 3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

#### Dawkowanie

Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD

Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w tabeli poniżej. U dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o  $\pm 7$  dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

Tabela 25. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [1]

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od $\geq 40$ do $<60$	2400	3000	Co 8 tygodni
od $\geq 60$ do $<100$	2700	3300	Co 8 tygodni
$\geq 100$	3000	3600	Co 8 tygodni

\* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem [1]

Populacja	Dożylna dawka nasycająca RAV w oparciu o masę ciała	Czas podania pierwszej dożylniej dawki podtrzymującej RAV w oparciu o masę ciała
Pacjenci obecnie nieleczeni RAV lub ekulizumabem	Na początku leczenia	2 tygodnie po dożylniej dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem	W porze przyjęcia następczej zaplanowanej dawki ekulizumabu	2 tygodnie po dożylniej dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni RAV w postaci podskórnej*	Nie dotyczy	1 tydzień po ostatniej podskórnej dawce podtrzymującej rawulizumabu

\*Wyłącznie dorośli pacjenci z PNH lub sHUS.

U pacjentów dorosłych z gMG lub NMOSD leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego. Rawulizumabu nie badano u pacjentów z gMG klasy V wg MGFA.

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. *plasma exchange*, PE), plazmaferezy (ang. *plasmapheresis*, PP) lub dożylniej immunoglobuliny (ang. *intravenous immunoglobulin*, IVIg):

Wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylna immunoglobulina (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 27. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg [1]

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
od $\geq 40$ do $<60$	2400	1200	600
	3000	1500	
od $\geq 60$ do $<100$	2700	1500	600
	3300	1800	
$\geq 100$	3000	1500	600
	3600	1800	

<p>Wzrost</p> <p>Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu</p>	<p>Wzrost</p> <p>W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP</p>	<p>Wzrost</p> <p>W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIG</p>
---	---	---

### Szczególne grupy pacjentów

- **Osoby w podeszłym wieku:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone.
- **Zaburzenia czynności nerek:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
- **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w ChPL (punkcie 4.8), ale nie jest możliwe sformułowanie zaleceń. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylniej. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus).

Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Ultomiris® 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dostarczanego w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) drogą infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris® należy podawać drogą infuzji dożylniej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała (szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej).

Tabela 28. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1]

Zakres masy ciała (kg) <sup>a</sup>	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji (minuty [godziny])	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji (minuty [godziny])
od ≥10 do <20 <sup>b</sup>	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
od ≥20 do <30 <sup>b</sup>	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
od ≥30 do <40 <sup>b</sup>	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
od ≥40 do 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
od ≥60 do <100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

<sup>a</sup> Masa ciała w czasie leczenia; <sup>b</sup> Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS

Tabela 29. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji [1]

Zakres masy ciała (kg) <sup>a</sup>	Dawka uzupełniająca <sup>b</sup> (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	13 (0,23)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
od ≥60 do <100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

<sup>a</sup> Masa ciała w czasie leczenia; <sup>b</sup> Dobór uzupełniającej dawki rowulizumabu (Tabela 27).

#### Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dostarczanego w fiolce o pojemności 30 ml (10 mg/ml) drogą infuzji dożyłnej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 5 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożyłnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,4 do 3,3 godziny (od 22 do 194 minut) w zależności od masy ciała (patrz Tabele poniżej).

Tabela 30. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji [1]

Zakres masy ciała (kg) <sup>a</sup>	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥10 do <20 <sup>b</sup>	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
od ≥20 do <30 <sup>b</sup>	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
od ≥30 do <40 <sup>b</sup>	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
od ≥40 do 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)
od ≥60 do <100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

<sup>a</sup> Masa ciała w czasie leczenia; <sup>b</sup> Wyłączenie dla wskazań PNH i aHRUS

Tabela 31. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1]

Zakres masy ciała (kg) <sup>a</sup>	Dawka uzupełniająca <sup>b</sup> (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
od ≥60 do <100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	63 (1,1)
≥100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	63 (1,1)

<sup>a</sup> Masa ciała w czasie leczenia; <sup>b</sup> Dobór uzupełniającej dawki rowulizumabu (Tabela 27).

### 3.5. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL (punkt 6.1).
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia.
- Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

### 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Identyfikowalność

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

#### Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicy meningokokowej (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną (patrz punkt 4.8). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.

#### Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.



Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień

#### *Inne zakażenia układowe*

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozlane zakażenia gonokokowe. Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

#### *Reakcje związane z infuzją*

Podanie produktu rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające.

#### *Przerwanie leczenia u pacjentów z gMG*

Biorąc pod uwagę, że gMG jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem objawów choroby podstawowej. Jeśli objawy gMG wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

#### *Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem*

U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane

#### *Zawartość sodu:*

- Ultominis 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
- Ultominis 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu w 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### **3.7. Monitorowanie stosowanych technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V ChPL.

### 3.8. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab)

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino. Aktualizację wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono 13.05.2024 r. (pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono dn. 06.09.2023 r.), w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [53],
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [54],
- CDA-AMC (Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada; dawny CADTH) [55],
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [58] oraz G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) [56],
- HAS (Haute Autorité de Santé) [57],
- NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics) [64],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [59],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [60],
- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [61],
- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [62],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [63].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla rawulizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris® w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+

Nazwa organizacji	Kraj	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Polska	-	Nie zidentyfikowano
AWMSG	Walia	Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino	Produkt leczniczy Ultomiris spełnił kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE [78]
CDA-AMC (CADTH)	Kanada	Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	Negatywna [79]
		Ponowna submisja we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. terapia dodatkowa u dorosłych pacjentów z gMG oraz dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+), u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi.	W trakcie [128]

Nazwa organizacji	Kraj	Wskazanie	Rekomendacja
IQWiG / G-BA	Niemcy	Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny	Pozytywna* (G-BA 2023 [80])
HAS	Francja	Pozytywna decyzja refundacyjna dla RAV jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (włącznie z leczeniem immunosupresyjnym pierwszego rzutu) u dorosłych pacjentów z gMG oraz obecnością przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny, którzy pozostają objawowi.	Pozytywna (HAS 2023 [81])
NICE	Wielka Brytania	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG)	Przerwany proces [82]± brak możliwości wydania decyzji NICE
PBAC	Australia	-	Nie zidentyfikowano
PTAC/PHARMAC	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano
SBU	Szwecja	-	Nie zidentyfikowano
SMC	Szkocja	Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny	Brak złożenia wniosku do SMC [129]*

\*Wstępna decyzja G-BA była ograniczona czasowo (okres obowiązywania uchwały ograniczony był do dnia 1 listopada 2023 r.). Aktualnie z dniem 21 września 2023 r. decyzja została wydana bezterminowo; z NICE nie jest w stanie wydać decyzji dotyczącej stosowania w ramach NHS rowuizumabu w leczeniu gMG, ponieważ podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek. Jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek, decyzja zostanie ponownie przeanalizowana; \*Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, oceniana interwencja nie jest zalecana do stosowania w obrębie NHS Scotland.

W wyniku zastosowanego wyszukiwania zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: HAS 2023 [81] oraz G-BA 2023 [80] w zakresie finansowania ocenianej interwencji Ultominis® w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

20 marca 2023 r. francuski HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Ultominis® jako uzupełnienie do standardowej terapii (obejmującego również leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu) u dorosłych pacjentów z gMG oraz obecnością przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny, którzy nadal pozostają objawowi. Oceniana interwencja wykazała wyższość nad placebo, zarówno w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (średniej zmiany MG-ADL względem wartości wyjściowych po 26 tyg.), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (odsetku pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL oraz poprawą o ≥5 pkt. wg QMG oraz średnią zmianą QMG względem wartości wyjściowych po 26 tyg.) [81].

Natomiast, 20 kwietnia 2023 r. niemiecki G-BA wydał pozytywną – czasową (okres obowiązywania uchwały do dn. 1 listopada 2023 r.) decyzję w zakresie finansowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Okres refundacji został ograniczony do dn. 1 listopada 2023 r., po czym nastąpiła powtórna ocena leku. Aktualnie z dn. 21 września 2023 r. decyzja dotycząca refundacji ocenianej interwencji została wydana bezterminowo [80].

Agencja CDA-AMC [79] (dawny CADTH) wydała 8 sierpnia 2023 r. negatywną decyzję refundacyjną dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem. Obecnie, trwa proces (ponowna submisja) dla ocenianej interwencji we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. jako terapia dodatkowa u dorosłych pacjentów z gMG oraz dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny, u których

objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi.

W Wielkiej Brytanii (NICE [82]) postępowanie nad refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w leczeniu gMG zostało przerwane (ang. *terminated appraisal*). NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania ocenianej interwencji w ramach NHS. Wynika to z faktu, iż podmiot odpowiedzialny odstąpił od przedłożenia wniosku refundacyjnego. Podobnie, ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym nie jest również rekomendowany do stosowania w ramach szkockiego NHS (SMC [129]). Agencja AWMSG [78] odstąpiła od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.

Z kolei, na stronach AOTMIT, PBAC, PTAC/ PHARMAC i SBU, nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ultomiris® w gMG.

## 4. KOMPparator

### 4.1. Uzasadnienie wyboru 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 z 2021 r.

W odpowiedzi na minimalne wymagania zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.31.2024.3.DN [125], jak również biorąc pod uwagę uruchomienie od kwietnia 2024 r. programu lekowego B.157 dla miastonii [6] oraz zmiany wprowadzone do programu lekowego dla rawulizumabu na etapie jego uzgadniania z MZ (załącznik 9.1), 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 [67], ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2], analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [67, 68].

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 [1, 11]. Długodziałający inhibitor CS (rawulizumab) zapewnia szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza [11].



A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na schematach leczenia gMG dedykowanych wskazanej populacji pacjentów.

Obecnie terapia rawulizumabem nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach WLR we wnioskowanym wskazaniu.

#### *Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych*

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w leczeniu miastonii terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta [11, 37]. Dobór leków stosowanych u pacjenta z miastenią, ich dawki i czas trwania kuracji

dostosowane są do aktualnego nasilenia objawów, przeciwwskazań do określonej terapii i modyfikowane powinny być na bieżąco przez neurologa mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby [11].

Postępowanie terapeutyczne w Polsce oraz na świecie (zalecenia obecne we wszystkich wytycznych klinicznych) rozpoczyna leczenie miastonii od doustnych leków należących do inhibitorów acetylocholinoesterazy (najczęściej bromek pirydostrygminy 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 jako wczesną opcję leczenia dedykowaną przede wszystkim populacji pacjentów MuSK-dodatnich. Z kolei, w przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapię immunomodulacyjne – dożylny wlew immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza / plazmaferezy (PE/PP). Najnowsze zagraniczne wytyczne (AWMF 2023, UpToDate 2023, Gilhus 2024) wskazują na wprowadzenie do terapii leczenia gMG nowych, celowanych terapii biologicznych tj.: ekulizumab, rawulizumab, efgartigimod alfa, czy rozanolixumab.

Należy podkreślić, iż polscy eksperci kliniczni w aktualnym stanowisku z 2023 r. [11] rekomendują objęcie refundacją publiczną w Polsce zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii, takich jak: ekulizumab, rawulizumab, efgartigimodu alfa oraz mykofenolan mofetylu, jako realizacji priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.

Obecnie w Polsce dysponujemy lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią [11]. 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 [5, 6]: efgartigimod alfa oraz rytuksymab (szczegóły poniżej).

Najnowsze polskie (Kostera-Pruszczyk 2023 [11]) oraz zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (AWMF 2023 [51], UpToDate 2023 [66]) wymieniają rawulizumab jako nową terapię biologiczną dedykowaną populacji dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z obecnymi AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [11].

#### Aktualna praktyka wg ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w dziedzinie neurologii i chorób rzadkich 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, wymiana osocza) [3].

Przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających w ramach aktualnej (2023 r.) analizy AOTMiT (tj. raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności) dla leku Vyvgart® (efgartigimod alfa) [37], który podobnie jak oceniana interwencja jest nową terapią biologiczną zarejestrowaną jako terapia dodatkowa do standardowego w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Wskazane przez eksperta klinicznego opcje terapeutyczne finansowane w Polsce w leczeniu miastonii to leki objawowe oraz leki immunosupresyjne. Do leków objawowych należą inhibitory acetylocholinoesterazy – aktualnie w Polsce dostępny jest bromek pirydostrygminy (Mestinon). Do leków immunosupresyjnych należą sterydy (np. prednizon) oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu, takrolimus). W przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapię immunomodulacyjne – dożylny wlew immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza [37].

Zdaniem eksperta klinicznego (prof. dr hab. Agnieszki Marii Słowik) największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków (objawy nietolerancji i długoterminowe działania niepożądane wskazał również drugi ankietowany ekspert) oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów. Leki objawowe są stosunkowo bezpieczne, jednak mogą wywołać uciążliwe biegunki i bóle brzucha (częsta przyczyna przerwania terapii). W przypadku, gdy leczenie objawowe nie pozwala na osiągnięcie zadowalającej poprawy klinicznej i pacjenci wymagają włączenia leków immunosupresyjnych. Najpopularniejsze z nich to sterydoterapia, która prowadzi jednak do poważnych powikłań: m.in. nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, osteoporoza. Niesteroïdowe leki immunosupresyjne charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań, ale ich poważnym ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na poprawę kliniczną np. w przypadku azatiopryny jest to około 6-12 miesięcy. Większość leków wymaga częstych badań kontrolnych krwi i dodatkowych wizyt kontrolnych [37].

Ponadto, klinicyści w aktualnym raporcie dot. miasteni z 2023 r. wskazują, że obecnie chorzy w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. W Polsce w terapii miasteni refundowane publicznie są następujące leki [11]:

- Bromek pirydostygminy (Mestinon),
- Prednizon,
- Takrolimus,
- W ramach importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu sprowadzane były także produkty lecznicze bromek pirydostygminy (Kalymin Retard) oraz ambenonium (Mytelase) – obecnie te leki są niedostępne w polskich aptekach,
- Metotreksat, cyklosporyna A, cyklofosfamid,
- W programie lekowym B.67 immunoglobulina ludzka podawana dożylnie,
- Leczenie wymianą osocza (plazmafereza).

Podsumowując, wszyscy eksperci zgodnie wskazują, że aktualnie dorośli pacjenci z miastenią uogólnioną mają w Polsce 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). Przedstawione powyżej dane (opinie ekspertów) dotyczyły sytuacji, w której w Polsce nie był dostępny program lekowy B.157 dotyczący leczenia pacjentów z uogólnioną postacią miasteni za pomocą rytuksymabu oraz efgartigimodu alfa.

A zatem, ww. opinie ekspertów klinicznych w zakresie wyboru technologii alternatywnej nie obejmują nowych danych dotyczących aktualnej polskiej praktyki klinicznej w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego tj. dostępu do RTX oraz EFG w ramach nowego programu lekowego B.157.

#### *Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce*

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [67, 68].

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. [5] do leków aktualnie refundowanych we wskazaniu miasteni należą: rytuksymab, efgartigimod alfa, inhibitory acetylocholinoesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny (dożylnie).

Aktualnie w Polsce we wskazaniu miastenia refundowane są następujące leki:

- w ramach wykazu A1 tj. leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:
  - *Pyridostigmini bromidum* (Mestinon),
  - *Prednisolonum* (Predasol),
  - *Tacrolimusum* (Advagraf; Dailiport; Envarsus, Prograf).
- w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) [6]:
  - *Immunoglobulinum humanum* (Fiebogamma DIF, Hizentra, Privigen),
  - *Immunoglobulinum humanum normale* (Kivig, Privigen),
  - *Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum* (Ig VENA).

Ponadto, od 1 kwietnia 2024 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią refundowane są:

- w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [6]:
  - *rytuksymab* (MabThera, Riximyo, Ruzience),
  - *efgartigimod alfa* (Vyvgart).

Rytuksymab, prednizon, takrolimus oraz immunoglobuliny w miastonii są finansowane we wskazaniach pozarejestracyjnych (*off-label*). Natomiast, wymieniane przez ekspertów inne niesteroidowe leki immunosupresyjne tj. azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu<sup>4</sup> są objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu A1 we wskazaniu pozarejestracyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (np. miastenia). Szczegółowe informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu miastonii przedstawiono w rozdziale 9.7.

Dodatkowo, mając na uwadze zakres wskazania refundacyjnego dla ocenianej interwencji kluczowym jest przeanalizowanie szczegółowych kryteriów kwalifikacji dla leków stosowanych w leczeniu pacjentów z gMG, które są dostępne w ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”. Ogólne kryteria kwalifikacji są spójne dla obu leków i dotyczą m.in: wieku  $\geq 18$  lat, MGFA klasy II-IV; całkowity wynik w skali MG-ADL  $\geq 5$  pkt. (minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaoocznych). Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.157 w leczeniu pacjentów z uogólnioną postacią miastonii [6]

Leczenie	Szczegółowe kryteria kwalifikacji
Rytuksymab (RTX)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR, ARAB) lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) lub w przypadku pacjentów seronegatywnych stwierdzenie zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej wykazane w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby mięciwości (próbie miastenicznej) lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG)</li> <li>2. w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiednia nasileniu objawów jak w pkt. 1.</li> <li>3. w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</li> </ol>

<sup>4</sup> Choroby autoimmunizacyjne ograniczone do pacjentów z niedoborami odporności



Leczenie	Szczegółowe kryteria kwalifikacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFAz IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,</li> <li>b. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFAz IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,</li> <li>c. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFAz IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego;</li> </ul> <p>4. brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>5. u pacjentów seronegatywnych (bez AChRAb, MuSKAb, LRP4Ab) brak podstaw do rozpoznania genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenicznego lub zespołu miastenicznego Lamberta-Estona</p>
Efgartigimod alfa (EFG)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR);</li> <li>2. pacjenci objawowi pomimo leczenia miasteni i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu</li> <li>b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroïdowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy</li> <li>c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFAzIIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomi miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem alfa</li> </ul> <p>lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,</p> <p>lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> </li> <li>3. brak przeciwwskazań do stosowania efgartigimodu alfa zgodnie z aktualną ChPL.</li> </ol>

**Rytuksymab (RTX)**

- Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (październik 2023 r.), rytuksymab nie był objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, a tym samym zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań nie stanowił odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając powyższe na uwadze, terapia rytuksymabem nie stanowi samodzielnego komparatora dla rawulizumabu. [REDACTED]

[REDACTED] A zatem, terapia rytuksymabem nie stanowi odpowiedniego samodzielnego komparatora dla rawulizumabu (RAV+5oC), może jedynie stanowić jeden z leków immunosupresyjnych wchodzących w skład standardowej terapii.

#### Efgartigimod alfa (EFG)

▪ Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (październik 2023 r.) efgartigimod alfa (Vyvgart®) nie był objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, a tym samym nie stanowił odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Efgartigimod alfa został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.157 od 1 kwietnia 2024 r. Do terapii EFG w ramach programu B.157 kwalifikowani są dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, seropoczytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+) z MG-ADL ≥5 pkt., u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (tj. zastosowanej uprzednio terapii GKS oraz dwóch niesteroidowych leków immunosupresyjnych), czy zastosowania terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Mając na uwadze zakres refundacyjny dla efgartigimodu alfa (jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia), w ramach uzupełnienia do MW uwzględniono dodatkowy komparator wskazany przez AOTMiT: efgartigimod alfa (EFG+SoC).

#### Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

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, tj. październik 2023) dla analizowanej populacji (dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin spełniających kryteria proponowanego programu lekowego) jest zastosowanie (kontynuowanie) terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydoztygminy), GKS (prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, 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) [67, 68], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzonej jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań, za dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto efgartigimod alfa (jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii), wskazany przez analityków AOTMiT.

Wśród interwencji rozważanych jako potencjalne komparatory był również ekulizumab (Soliris®). Ostatecznie wskazana interwencja nie spełniała kryteriów wyboru komparatora ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce [5] oraz nieobecność w polskiej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

## 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu miasteni przedstawiono w rozdziale 9.7 na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 17 kwietnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [5].

Od 1 kwietnia 2024 r. dostępny w Polsce jest program lekowy B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteni (G.70.0)”, w ramach którego finansowane są dwa leki: rytuksymab oraz efgartigimod alfa (Vyvgart®). W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę obu ww. leków. Należy zauważyć, że rytuksymab aktualnie nie posiada rejestracji w EMA oraz FDA w leczeniu gMG; refundowany *off-label*; [REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono również charakterystykę pozostałych leków stosowanych w Polsce, w leczeniu dorosłych pacjentów z miastenią, w ramach terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC):

- Inhibitory acetylocholinesterazy: bromek pirydoztygminy (Mestinon, tabletki drażowane 60 mg).
- Glikokortykosteroidy: prednizolon (Predasol, tabletki 5 mg, 10 mg i 20 mg).
- Niesteroidowe leki immunosupresyjne:
  - azatiopryna (Imuran, tabletki 50 mg).
  - takrolimus (Advagraf, kapsułki 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg).
  - metotreksat (Methofill, 50 mg/ml).

- o cyklosporyna (Equoral, kapsułki 25 mg, 50 mg, 100 mg),
  - o cyklofosfamid (Endoxan, tabl. drażowane 50 mg),
  - o mykofenolan mofetylu (CellCept, tabletki 250 mg).
- Leki ratunkowe:
    - o Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (program lekowy B.67),
    - o Leczenie wymianą osocza – plazmafereza (PE/PP).

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego i rozliczany w Katalogu produktów do sumowania (kod produktu: 5.53.01.0000938) [117]. Oprócz ww. świadczenia refundowany jest również zabieg plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją w ramach katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0000938), jednak jest to procedura jednodniowa, co nie odpowiada postępowaniu terapeutycznemu w leczeniu poważnych zaostrzeń lub przełomów miastenicznych [117].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wybranych technologii alternatywnych (do ich opisu wykorzystywano: ChPL, serwis medycyna praktyczna oraz rejestr produktów leczniczych [98]).

Tabela 34. Charakterystyka technologii alternatywnej: efgartigimod sifa (Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) [126]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L04AA38, Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Efgartigimod sifa
Mechanizm działania	<p>Efgartigimod sifa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod sifa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod sifa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin.</p> <p>Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholiny (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).</p> <p>Końcowy okres półtrwania wynosi 80 do 120 godzin (3 do 5 dni). Określony na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji pacjentów klirens wynosi 0,108 l/h. Masa cząsteczkowa efgartigimodu sifa wynosi około 34 kDa, co stanowi wartość graniczną filtrowania cząsteczek przez nerki.</p>
Wskazanie do stosowania	<p>Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoparszną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).</p> <p>Produkt leczniczy Efgartigimod sifa musi być podawany przez pracowników służby zdrowia i pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Dawkowanie:</b></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.</p> <p>W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie.</p> <p>U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki)</p>

Informacje	Dane																			
	<p>na wlew.</p> <p><b>Pominięta dawka</b></p> <p>Jeśli zaplanowany wlew nie jest możliwy, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia. Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.</p> <p><b>Sposób podawania:</b></p> <p>Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzyknięcia.</p> <p>Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. Przed podaniem efgartigimodu sifis należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na infuzję i reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym.</p>																			
	<p><b>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:</b></p> <p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (odpowiednio: 10,7% i 9,3%).</p> <p><b>Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych:</b></p> <p>Bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyvgart oceniono u 167 pacjentów z gMG w badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepej próbą, kontrolowanym placebo.</p>																			
Działania niepożądane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów</th> <th>Działanie niepożądane</th> <th>Kategoria częstości</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Infekcja górnych dróg oddechowych</td> <td>Bardzo często</td> </tr> <tr> <td>Infekcja dróg moczowych</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie oskrzeli</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Reakcja anafilaktyczna</td> <td>Nieznaną</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</td> <td>Bóle mięśniowe</td> <td>Często</td> </tr> <tr> <td>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</td> <td>Ból głowy związany z zabiegiem</td> <td>Często</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Infekcja dróg moczowych	Często	Zapalenie oskrzeli	Często	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznaną	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem	Często
	Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości																	
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych	Bardzo często																	
		Infekcja dróg moczowych	Często																	
		Zapalenie oskrzeli	Często																	
	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznaną																	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często																		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem	Często																		
	* Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu																			
Podmiot odpowiedzialny	Argenx BV, Industriepark-Zwijnsarde 7 9032 Gent, Belgia																			
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1674/001																			
Typ procedury	Centralna [98]																			
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2022 r.																			
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1297.0, Efgartigimod sifis Program lekowy 8.137. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”																			

Tabela 35. Charakterystyka technologii alternatywnej: rytuksymab (MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg, 500 mg) [127]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Informacje	Dane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L01XC02, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Rytuksymab
Mechanizm działania	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt;95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
Wskazanie do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</li> <li>▪ Przewlekła bielaczka limfocytowa (PBL)</li> <li>▪ Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>▪ Złaminiakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</li> <li>▪ Pęcherzyca zwykła</li> </ul> <p>Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu miasteni.</p>
Dawkowanie u dorosłych [6]	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p>W ChPL nie ma dawkowania dot. leczenia miasteni. A zatem uwzględniono dawkowanie wg programu lekowego B.157 [6].</p> <p><b>Dawkowanie rytuksymabu:</b></p> <p><b>Leczenie inicjujące:</b></p> <p>Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.): 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie, lub dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni.</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące:</b></p> <p>Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.): 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, lub 300 mg podawane w odstępach minimum 6 miesięcy.</p> <p>W uzasadnionych klinicznie przypadkach możliwe jest zastosowanie dawki inicjującej.</p>
Sposób podania	<p><b>Metoda podania</b></p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p> <p>Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny 10 nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien</p>

Informacje	Dane
Działania niepożądane	<p>być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.</p> <p>Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas 19 pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL (chłoniaki niezwojniste) oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL (przewlekła blaszka limfocytowa). Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza)</li> <li>• infekcje,</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe.</li> </ul> <p>Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).</p> <p>Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym produktu MabThera w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka. Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas 23 pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa.</p> <p>Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wyzypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków.</p> <p>Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechu rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi &lt; 1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem MabThera (lub zawierającym produkt MabThera).</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: EU/1/98/067/001 MabThera 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: EU/1/98/067/002</p>
Typ procedury	<p>Centralna [98]</p>

Informacje	Dane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008 r.
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa 1035.0, Rituximabum Program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteni [G.70.0]”

Tabela 36. Charakterystyka technologii alternatywnej: bromek pirydostygminy (Mestinon, 60 mg tabletki drażowane) [83, 92]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Mestinon, 60 mg, tabletki drażowane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: N 07 AA 02; Inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatykomimetyki, inhibitory acetylocholinoesterazy
Substancja czynna	Bromek pirydostygminy
Mechanizm działania	Pirydostygmina jest odwracalnym inhibitorem enzymu cholinoesterazy, który inaktywuje acetylocholinę. Pirydostygmina wydłuża działanie acetylocholiny w szczelinie synaptycznej. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i wywołuje zwężenie źrenic, bradykardię, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych oraz mięśniówki jelit, zwężenie oskrzeli i moczowodów oraz nasilenie wydzielania przez gruczoły ślinowe i pokowe. Ponadto wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów. Związek nie przechodzi przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg. Pirydostygmina działa znacznie dłużej niż neostygmina (Prostygmina), choć jej działanie występuje nieco później (po 30 do 60 minutach od doustnego przyjęcia). Wywiera również słabsze działanie muskarynowe niż neostygmina, w związku z czym jest zwykle lepiej tolerowana przez pacjentów z miastenią, dla których zaletą jest także dłuższy czas działania.
Wskazanie do stosowania	Miastenia ( <i>myasthenia gravis</i> ), porażenna niedrożność jelit, poopercyjne zatrzymanie moczu.
Dawkowanie i sposób podawania u dorosłych	<b>Miastenia</b> <u>Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:</u> Doustnie, 30 mg do 180 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej (np. przed wstaniem z łóżka, przed posiłkami). Produkt zwykle działa przez 3-4 godziny od zażycia (w przypadku, gdy przyjęty zostanie przed udaniem się na spoczynek nocny, działa około 6 godzin). Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek), choć może być konieczne stosowanie większych dawek, zgodnie ze schematem ustalania dawki.
Działania niepożądane	Tak jak wszystkie leki cholinergiczne, Mestinon może mieć niepożądany wpływ na czynność autonomicznego układu nerwowego. Mogą wystąpić muskarynowopodobne objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty, biegunka, skurcze brzucha, wzmożona perystaltyka, zwiększenie wydzielania śluzu oskrzelowego i śliny, bradykardia oraz zwężenie źrenic. Podstawowe działanie nikotynowe polega na wywołaniu skurczów mięśni, drżenia pęczkowego oraz osłabienia siły mięśni.
Podmiot odpowiedzialny	Mylan Healthcare Sp. z o.o. ul. Postępu 21B; 02-676 Warszawa
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 10144
Typ procedury	Narodowa [98]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.12.2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.



Informacje	Dane
do obrotu i data przedłużenia	Data ważności pozwolenia: Bezterminowo
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostrygminy

Tabela 37. Charakterystyka technologii alternatywnej: prednizolon (Predasol, tabletki 5 mg, 10 mg, 20 mg) [84, 93]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Predasol, 5 mg, tabletki Predasol, 10 mg, tabletki Predasol, 20 mg, tabletki
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: H02AB06, Glikokortykosteroidy do stosowania układowego
Substancja czynna	Prednizolon (Prednisolonum)
Mechanizm działania	<p>Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu odpornościowego.</p> <p>Prednizolon w dawkach większych niż wymagane do leczenia substytucyjnego wykazuje szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i antyproliferacyjne) oraz opóźnione działanie immunosupresyjne. Hamuje przy tym chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. W obturacji oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny).</p> <p>Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prednizolonu prowadzi do zaniku układu odpornościowego i kory nadnerczy.</p> <p>Efekt mineralotropowy, wyraźnie obecny po hydrokortyzonie i wciąż wykrywalny po prednizolonie, może wymagać kontrolowania stężenia elektrolitów w surowicy.</p> <p>Działanie prednizolonu w obturacji dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, zmniejszeniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu lub ograniczeniu wytwarzania śluzu oraz zmniejszeniu lepkości śluzu. Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I począwszy od drugiego tygodnia leczenia.</p>
Wskazanie do stosowania	<p>Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Predasol stosowany jest u dorosłych, dzieci w każdej grupie wiekowej oraz młodzieży. Do tych chorób, w zależności od ich objawów i stopnia ciężkości, należą m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miastenia (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna),</li> <li>• przewlekły zespół Guillaina-Barre'a,</li> <li>• zespół Tolosa-Hunta,</li> <li>• polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej,</li> <li>• stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby),</li> <li>• napady zgięciowe (zespół Westa).</li> </ul>
Dawkowanie u dorosłych	<p>Dawkowanie zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz od indywidualnej reakcji pacjenta. Na ogół stosuje się względnie duże dawki początkowe, które muszą być wyraźnie większe w ostrych i ciężkich postaciach choroby niż w przypadku chorób przewlekłych.</p> <p>W zależności od objawów klinicznych i odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkowanie można szybko zmniejszyć w indywidualny sposób do możliwie małej dawki podtrzymującej (zwykle między 3 a 15 mg prednizolonu na dobę). Szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, często wymagane jest długotrwałe leczenie małymi dawkami podtrzymującymi.</p> <p>O ile nie przepisano inaczej, obowiązują następujące wytyczne dawkowania:</p>

Informacje	Dane
	<p>Leczenie substytucyjne (poza okresem wzrostu) 5 do 7,5 mg prednizolonu na dobę, podzielone na dwie dawki pojedyncze (rano i w południe, w zespole nadnerczowo-płciowym: rano i wieczorem).</p> <p>W zespole nadnerczowo-płciowym dawka wieczorna ma na celu zmniejszenie nocnego zwiększenia ACTH, a tym samym zapobieganie rozrostowi kory nadnerczy. W razie potrzeby, należy dodatkowo przyjmować minieralokortykoid (fludrokortyzon).</p> <p>W przypadku szczególnego obciążenia fizycznego (np. uraz, operacja) lub występujących jednocześnie zakażeń itp., konieczne może być 2-3-krotne zwiększenie dawki, a przy skrajnym obciążeniu (np. poród) – 10-krotne zwiększenie dawki.</p> <p>Stany stresowe po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami: do 50 mg prednizolonu na dobę, podawane w odpowiednim czasie. Dawkę należy zmniejszać przez okres kilku dni.</p> <p>Ogólne schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli i dzieci po 14. r.ż.: p.o. początkowo 3–60 mg/d, w niektórych przypadkach początkowa dawka dobową może być większa.</li> </ul>
Sposób podawania	<p>Tabletki należy przyjmować w trakcie lub po posiłku, najlepiej po śniadaniu, bez rozgrzania, popijając dostateczną ilością płynu. Podczas leczenia produktem Predasol należy sprawdzić, czy możliwe jest podawanie tego leku w schemacie naprzemiennym. Zależnie od choroby podstawowej, zaraz po uzyskaniu zadowalającego wyniku leczenia, dawkę leku zmniejsza się do wymaganej dawki podtrzymującej lub leczenie zostaje zakończone, przy jednoczesnej kontroli działania nadnerczy.</p> <p>W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby mogą być wystarczające względnie małe dawki lub może być konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p>Aby umożliwić stosowanie różnych schematów dawkowania, Predasol dostępny jest jako tabletki po 5 mg, 10 mg i 20 mg prednizolonu. Linie podziału w kształcie krzyża na tabletkach umożliwiają stosowanie odpowiednich dawek pojedynczych w poszczególnych sytuacjach.</p>
Działania niepożądane	<p>Ryzyko ujawnienia się działań niepożądanych zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu leczenia.</p> <p>Najczęstsze to: zatrzymanie wody i sodu w organizmie, hipokaliemia, zasadowica hipokaliemiczna, zastoinowa niewydolność serca u podatnych chorych, ryzyko wystąpienia zakrzepów (szczególnie u chorych unieruchomionych), nadciśnienie tętnicze, osłabienie mięśniowe, mioпатия posteroïdowa, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, patologiczne złamania kości długich, choroba wrzodowa (perforacje, krwotoki), zapalenie trzustki, zaniki skóry, zwiększona podatność na uszkodzenia, wybroczyny i wylewy podskórne, wzmożona potliwość, trądzik, rozstęp, utrudnione gojenie ran, hamowanie reakcji na testy alergiczne; zawroty i bóle głowy, zaburzenia psychiczne, drgawki, objawy rzekomego guza mózgu (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i obrzęk tarczycy n. wazokowego), zaburzenia miesiączkowania, jądrowy zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórne zahamowanie reaktywności osi przysadkowo-nadnerczowej (ujawnienie się objawów w sytuacjach stresowych – uraz, zabieg, zakażenie), zmniejszenie tolerancji węglowodanów do wystąpienia cukrzycy wtórnie, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę, zaciśnięcie, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra wtórna.</p> <p>Powoduje ujemny bilans szotowy i zwiększoną podatność na zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze. Może wywoływać reakcje alergiczne.</p>
Podmiot odpowiedzialny	SUN-FARM Sp. z o.o.; ul. Dołna 21; 03-092 Łomianki
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 24430 Pozwolenie nr 24431 Pozwolenie nr 24432
Typ procedury	Narodowa [36]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2017 Data ważności pozwolenia: Beztęminowo
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizolon

Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej: Azatiopryna (Imuran, tabletki 50 mg) [85]

Informacje	
Nazwa handlowa i postać	Imuran, 50 mg, tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: L04AX01 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Leki immunosupresyjne. Inne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Azatiopryna (Azathioprinum)
Mechanizm działania	<p>Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonistą puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-merkaptopuryny) hamują de novo syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączone do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne produktu leczniczego widoczne jest dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p>Aktywność komponenty metylnitroimidazolowej, pochodnej azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została wyraźnie ustalona. Jednak w różnych układach wydaje się, że modyfikuje aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.</p>
Wskazanie do stosowania	<p>Azatiopryna jest stosowana jako antymetabolit o właściwościach immunosupresyjnych w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (zwykle kortykosteroidami) i innymi metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź układu odpornościowego. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania i może obejmować efekt oszczędzania steroidów, tym samym zmniejszając toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek i długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.</p> <p>Azatiopryna, w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi oraz metodami leczenia jest wskazana w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepionych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba. Zmniejsza również zapotrzebowanie na kortykosteroidy u biorców przeszczepu nerki.</p> <p>Azatiopryna jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.</p> <p>Azatiopryna, w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,</li> <li>• toczeniem rumieniowatym układowym,</li> <li>• zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym,</li> <li>• autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby,</li> <li>• pęcherzycą zwykłą,</li> <li>• guzkowym zapaleniem tętnic,</li> <li>• autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną,</li> <li>• przewlekłą oporną samoistną plamicyą małopłytkową.</li> </ul>
Dawkowanie u dorosłych	<p>Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować produktu doustnie, azatioprynę można podawać tylko dożylnie. Jednak, gdy tylko podanie doustne stanie się możliwe, należy zaprzestać podawania dożylnego.</p> <p>W celu zapoznania się z doświadczeniem klinicznym w poszczególnych wskazaniach należy skorzystać z odpowiedniej literatury specjalistycznej.</p> <p><b>Dorośli</b></p> <p><b>Przeszczepienie narządów</b></p> <p>W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego, w pierwszym dniu leczenia można podać dawkę do 3 mg/kg mc. na dobę.</p> <p>Dawka podtrzymująca powinna wynosić od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Należy ją dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.</p>

<b>Informacje</b>	<p>Doświadczenie wskazuje, że ze względu na niebezpieczeństwo odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić stale, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.</p> <p><b>Inne wskazania</b></p> <p>Zwykła dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Dawkę należy dostosować w ramach tego zakresu, w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej.</p> <p>Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania azatiopryny. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia. Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, w tym tolerancji hematologicznej.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem azatiopryny należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Azatiopryna może być przyjmowana z jedzeniem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Niektórzy pacjenci odczuwają nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Przyjmowanie tabletek po posiłkach wydaje się łagodzić nudności występujące po podaniu doustnym. Jednakże, podawanie tabletek azatiopryny po posiłkach może zmniejszać wchłanianie po podaniu doustnym, dlatego należy rozważyć monitorowanie skuteczności terapeutycznej po podaniu azatiopryny w ten sposób.</p> <p>Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi. Azatiopryna powinna być przyjmowana co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Dla tego produktu leczniczego nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Działania niepożądane mogą różnić się częstością występowania w zależności od wskazania.</p> <p>Najważniejsze działania niepożądane obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, co objawia się najczęściej jako leukopenia, małopłytkowość lub niedokrwistość; wirusowe, grzybicze i bakteryjne zakażenia; zagrażające życiu uszkodzenie wątroby; nadwrażliwość, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczna-rozplywna naskórka.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24, Irlandia</p>
<b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>R/2778</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1993. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2010. Data ważności pozwolenia: bezterminowo</p>
<b>Typ procedury</b>	<p>Narodowa [98]</p>
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	<p>Grupa limitowa 140.0: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna</p>

Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej: Takrolimus (Advagraf kapsułki 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg) [86, 87]

Informacje	
Nazwa handlowa i postać	Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: L04AD02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
Substancja czynna	Substancją czynną leku jest takrolimus.
Mechanizm działania	Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zaleźnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> . W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokina (takich jak interleukiny-2, -3 oraz $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.
Wskazanie do stosowania	Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców siołogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu siołogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.
Dawkowanie	Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Advagraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu u pacjentami po przeszczepieniu narządów (szczegóły w ChPL). Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny tolerowania i odrzucania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.
Sposób podawania	Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Advagraf raz na dobę, rano. Advagraf kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą). Advagraf w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania, należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Pominiętą poranną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano. Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go doustnie w dawce wynoszącej około 1/3 zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu.
Działania niepożądane	Podczas stosowania ogólnego [1] bardzo często występowały: drżenie mięśniowe, bóle głowy, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkalemia, nadciśnienie, bezsenność; [2] często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia, niedokrwistość, leukopenia, mielofibroza, leukocytoza, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych, drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego, niewyraźne widzenie, światłowstręt, choroby oczu, szum w uszach, duszność, śródmiąższowe choroby płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie, zapalenie błon śluzowych nosa, stany zapalne, owrzodzenie i perforacja lub krwotok z żołądka i jelit, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, puchlina brzuszna, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, luźne stolce, niewydolność nerek, w tym ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza

<b>Informacje</b>	i cewki moczowej, świąd, osutka, utrata włosów, trędzik, nadmierne pocenie się, bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców, hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego w osoczu, zmniejszenie apetytu, anoreksja, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi, inne zaburzenia elektrolytowe, zwiększenie ryzyka zakażenia, zaburzenie czynności przeszczepu, krwotok, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, osłabienie, gorączka, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, zaburzenia czynności wątroby, nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczkę, uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, zwężenie dróg żółciowych, objawy niepokoju, splątania, dezorientacja, depresja, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe. Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych znajdują się w zarejestrowanych materiałach producenta.			
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Astellas Pharma Europe B.V. Sythuisweg 62 2333 BE Leiden Holandia			
<b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Advagraf 0,3 mg: EU/1/07/387/001 EU/1/07/387/002 EU/1/07/387/009 EU/1/07/387/014 EU/1/07/387/015 EU/1/07/387/016	Advagraf 1 mg: EU/1/07/387/003 EU/1/07/387/004 EU/1/07/387/005 EU/1/07/387/006 EU/1/07/387/017 EU/1/07/387/018 EU/1/07/387/019 EU/1/07/387/020	Advagraf 3 mg: EU/1/07/387/011 EU/1/07/387/012 EU/1/07/387/013 EU/1/07/387/021 EU/1/07/387/022 EU/1/07/387/023	Advagraf 5 mg: EU/1/07/387/007 EU/1/07/387/008 EU/1/07/387/010 EU/1/07/387/024 EU/1/07/387/025 EU/1/07/387/026
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwiecień 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012			
<b>Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA</b>	06.05.2022			
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcineuryny - takrolimus			

Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej: metotreksat (Methotriil, 50 mg/ml [88])

<b>Informacje</b>	<b>Dane</b>
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	Methotriil, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
<b>Kod ATC, grupa terapeutyczna</b>	Kod ATC: L04A X03 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	Metotreksat (w postaci metotreksatu disodowego)
<b>Mechanizm działania</b>	Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określonych jako leki przeciwmiełaboliczne. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczykowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwszapalnego czy immunosupresyjnego, ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.

Informacje	Dane
Wskazanie do stosowania	<p>Lek Methofil jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,</li> <li>▪ wielostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne,</li> <li>▪ ciężkiej, opornej na leczenie łuszczycy, prowadzącej do niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczycza stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów,</li> <li>▪ łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny.</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Methofil powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Z zasady produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny. Jeśli jednak sytuacja kliniczna na to pozwala, w wybranych przypadkach lekarz prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjentkę. Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Methofil należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Methofil jest podawany tylko raz w tygodniu.</p> <p>Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofil podawany jest tylko raz w tygodniu. Zaleca się wybór określonego dnia w tygodniu jako „dnia podawania leku”. Eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusz). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i wymagają zmniejszenia dawki lub w niektórych przypadkach, przerwania podawania metotreksatu.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem osłabienie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.</p>
Sposób podawania	<p>Ampułki-strzykawki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Roztwór do wstrzykiwań Methofil należy podawać podskórnym. Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz. W przypadku zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.</p>
Działania niepożądane	<p>Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerkowa, neurotoksyczność, zderzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.</p> <p>Najczęstsze (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby tj. podwyższony poziom ALAT, AspAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd.</p> <p>Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>23319</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.06.2022 Data ważności pozwolenia: Bezterminowo</p>

Informacje	Dane
Typ procedury	DCP (Procedura zdecentralizowana) [98]
Status refundacyjny w Polsce	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego

Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej – cyklosporyna (Equoral kapsułki 25 mg, 50 mg, 100 mg) [89]

Informacje	
Nazwa handlowa i postać	Equoral, 25 mg, kapsułki elastyczne Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne Equoral, 100 mg, kapsułki elastyczne
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L04AA01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Cyklosporyna
Mechanizm działania	Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedkłada utrzymywanie się allogenicnych przeszczepów skóry, serca, nerki, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokina, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokina przez pobudzone limfocyty T.
Wskazanie do stosowania	<p><b>Przeszczepianie</b> Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, płuc, trzustki lub jednocześnie serca i płuc. Przeszczepianie narządów mięsistych Leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po transplantacji szpiku kostnego.</p> <p><b>Przeszczepianie szpiku kostnego</b> Zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD).</p> <p><b>Wskazania posttransplantacyjne</b> Po wykluczeniu etiologii infekcyjnej (zapalenie całej błony naczyniowej, zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, ciężkie postaci zapalenia błony naczyniowej pośredniego odcinka oka, zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu schorzeń układowych, np. choroby Behçeta, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, współzależne zapalenie oka) w przypadkach, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje działania niepożądane nie do zaakceptowania.</p> <p><b>Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</b> Zespół nerczycowy oporny na steroidy i steroidozależny u dorosłych i dzieci, wywołany przez zespół nerczycowy submikroskopowe zapalenie kłębuszków nerkowych, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Equoral można również stosować w celu uzyskania i utrzymania remisji osiągniętej za pomocą steroidów, co pozwala na ich odstawienie. Leczenie ciężkiej, czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wolno działających leków przeciwrheumatycznych okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b> Leczenie pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <p><b>Łuszczycy</b> Krótkotrwałe leczenie (8 tygodni) pacjentów z ciężkim stopowym zapaleniem skóry, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p>



Informacje	
	<p><b><u>Atopowe zapalenie skóry</u></b> Produkt leczniczy można stosować u młodzieży oraz dorosłych.</p>
Dawkowanie	<p>Dobowe dawki cyklosporyny należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych, z 12-godzinnym odstępem (rano oraz wieczorem). Konieczne jest regularne badanie stężenia cyklosporyny we krwi. Uzyskane wartości należy wykorzystać jako podstawę do ustalenia odpowiedniego schematu dawkowania u poszczególnych pacjentów, w celu osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych. Z uwagi na różną biodostępność preparatów doustnych zawierających cyklosporynę, nie można przeprowadzić u pacjenta zmiany leczenia z jednego produktu doustnego zawierającego cyklosporynę na inny bez jednoczesnego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciśnienia krwi. Z tego samego powodu, przy przepisywaniu leku oraz podczas zmiany postaci stosowanej cyklosporyny zalecane jest stosowanie leków wytwarzanych przez tego samego wytwórcę.</p>
Sposób podawania	<p>Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Nie rozgryzać. Produkt należy stosować regularnie w dwóch dawkach podzielonych, w odstępach co 12 godzin, z zachowaniem równego odstępu czasu od posiłku (przed jedzeniem, po jedzeniu lub między posiłkami).</p>
Działania niepożądane	<p>Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny zależne są od dawki i reagują na jej zmniejszenie. W różnych wskazaniach ogólne spektrum działań niepożądanych jest zasadniczo takie samo, istnieją jednakże różnice w częstości występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle cięższe niż u pacjentów leczonych z powodu innych wskazań. Po podaniu doustnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne.</p> <p><b><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></b> Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomowirusem, które może prowadzić do związanej z nim neuropatii (PVAN) czy aktywacji wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.</p> <p><b><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiel i polipy)</u></b> Pacjenci poddani leczeniu immunosupresywnemu, w tym leczeniu cyklosporyną i innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków lub chorób limfoproliferacyjnych jak również innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania terapii. Niektóre nowotwory mogą zakończyć się zgonem.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Equoral 25 mg – Pozwolenie nr: 9464 Equoral 50 mg – Pozwolenie nr: 9463 Equoral 100 mg – Pozwolenie nr: 9466</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	<p>Equoral 25 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r. Equoral 50 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r. Equoral 100 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.</p>
Typ procedury	<p>Narodowa</p>
Status refundacyjny w Polsce	<p>137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne -</p>

<b>Informacje</b>	
	inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne
<b>Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej – mykofenolan mofetylu [CellCept tabletki 250 mg] [95, 96]</b>	
<b>Informacje</b>	
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	CellCept 250 mg kapsułki twarde
<b>Kod ATC, grupa terapeutyczna</b>	ATC kod L04AA06 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>Mechanizm działania</b>	Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego (MPA) o działaniu cytostaticznym na limfocyty T i B. Kwas mykofenolowy hamuje wybiórczo i odwracalnie dehydrogenazę monofosforanu inozyny, biorącą udział w syntezie nukleotydów guanozynowych niezbędnych do budowy DNA. Nie wpływa na syntezę cytokin. Zmniejsza liczbę limfocytów i monocytów w ognisku zapalnym, nie zmniejsza aktywności neutrofilii.
<b>Wskazanie do stosowania</b>	CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.
<b>Dawkowanie u dorosłych</b>	Leczenie powinien rozpocząć i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów. Stosowanie po przeszczepieniu nerki <u>Dorośli</u> Leczenie należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobowo 2 g). Stosowanie po przeszczepieniu serca <u>Dorośli</u> Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 3 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobowo 3 g). Stosowanie po przeszczepieniu wątroby <u>Dorośli</u> W ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby należy podawać doustną postać produktu CellCept, wprowadzając postać doustną produktu CellCept, gdy tylko będzie to mogło być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobowo 3 g).
<b>Sposób podawania</b>	Stosowanie doustne. Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania. Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, aby uniknąć wdychania i bezpośredniego kontaktu ich zawartości ze skórą lub błonami śluzowymi, kapsułek nie należy otwierać ani kruszyć. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.
<b>Działania niepożądane</b>	Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem produktu leczniczego CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 43,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
<b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/96/003/001 CellCept (100 kapsulek) EU/1/96/003/003 CellCept (300 kapsulek)

<b>Informacje</b>	
	EU/1/96/003/007 CellCept (opakowanie zbiorcze 300 (3x100) kapsułek)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006
<b>Typ procedury</b>	Centralna
<b>Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA</b>	17.03.2023
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne

Tabela 17. Charakterystyka technologii alternatywnej – Cyklofosfamid (Endoxan tabl. drażowane, 50 mg) [90, 91]

<b>Informacje</b>	<b>Dane</b>
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg
<b>Kod ATC, grupa terapeutyczna</b>	ATC: L 01 AA 01 Cytostatyki
<b>Substancja czynna</b>	Cyklofosfamid (Cyclophosphamidum)
<b>Mechanizm działania</b>	Endoxan jest produktem cytostaticznym z grupy oksazofosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mitochondrialnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.
<b>Wskazanie do stosowania</b>	Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami: ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, białaczka szpikowa, chłoniak nieziarniczy, chłoniak Hodgkina, szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnog), łte guzy złośliwe wywołujące przerzuty lub ich niewywołujące (rak piersi, rak jajnika, drobnokomórkowy rak płuc, nerwiak zarodkowy, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prątkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegenera). Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący poprzedzający alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ciężka niedokrwistość aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa)
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu. Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostaticznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki. W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.

Informacje	Dane
Działania niepożądane	Mielotoksyczność. Leukopenia i matoptykwość (nadir w 7.–14. dniu, powrót do wartości prawidłowych 3–4 tyg. od rozpoczęcia leczenia), niedokrwistość (zwykle po kilku cyklach leczenia). Wtórne zakażenia, niekiedy prowadzące nawet do zgonu, krwawienia. Często nudności i wymioty zależne od dawki (w 50% umiarkowane do ciężkich), rzadko jadłowstręt, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, w pojedynczych przypadkach krwotoczne zapalenie jelita grubego. Często krwotoczne jelowe zapalenie pęcherza moczowego (zwłaszcza po dużych dawkach), rzadko obrzęk ścian pęcherza, krwawienia podśluzówkowe, zapalenie śródmiąższowe ze zwłóknieniem ścian pęcherza. Rzadko uszkodzenie kanalików nerkowych (szczególnie po zastosowaniu dużych dawek). Hepatotoksyczność: zwiększenie aktywności ALT, AST, GGT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny. Zakrzepica wielkich pni żyły wątrobowej (zespół Budda i Chiariego po podaniu dużych dawek cyklofosfamidu). W pojedynczych przypadkach przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, toksyczno-alergriczny obrzęk płuc. Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego, martwica serca, zapalenie osierdzia. Często przemijająca utrata włosów. Sporadycznie zmiany barwnikowe na powierzchni dłoni, stóp i paznokci, zespół Schwartza i Barttersa (wzmocnione zatrzymywanie wody w wyniku nadmiernego wydzielania ADH), zapalenie skóry i błon śluzowych, reakcje nadwrażliwości z gorączką, wstrząs, przejściowe zaburzenia widzenia, zawroty głowy, ostre zapalenie trzustki. Zaburzenia spermatogenezy (oligospermia, azoospermia) i oogenezy (brak miesiączki). U leczonych cyklofosfamidem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów (raka pęcherza moczowego – szczególnie u chorych, u których wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki).
Podmiot odpowiedzialny	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/2408
Typ procedury	Narodowa [98]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia	01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008 Data ważności pozwolenia: bezterminowo
Status refundacyjny w Polsce	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid

Tabela 38. Charakterystyka technologii alternatywnej: Immunoglobulina ludzka [Privigen, 100 mg/ml roztwór do infuzji] [97]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa i postać	Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny; immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02.
Substancja czynna	Immunoglobulina ludzka normalna
Mechanizm działania	Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. 14 Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych i tym samym pomóc w zwalczaniu infekcji. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.
Wskazanie do stosowania	Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał.</li> <li>- Wtórny niedobór odporności (SID) u pacjentów cierpiących z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych (PSAF) lub poziomem IgG</li> </ul>

Informacje	Dane
	<p>w surowicy &lt; 4g/l</p> <p>*PSAF – nieskuteczność wytworzenia co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu przeciwciał IgG przeciwko antygenowi polisacharydowej i polipeptydowej szczepionki przeciwko pneumokokom.</p> <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.</li> <li>• Zespół Guillaína-Barrégo.</li> <li>• Choroba Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym).</li> <li>• Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.</li> <li>• Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego. W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne w ChPL.</p>
Sposób podawania	<p>Do podawania dożylnego.</p> <p>Privigen powinien być podawany w infuzji dożylnej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona do 4,8 ml/kg mc./godz.</p> <p>U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz.</p> <p>Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 3% roztworem glukozy do końcowego stężenia 30 mg/ml (3%).</p>
Działania niepożądane	<p>W związku z dożylnym podawaniem ludzkiej immunoglobuliny, niekiedy mogą wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna, może wywołać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.</p> <p>Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej, obserwowano przypadki przemijającego septycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym tocznia rumieniowatego skórno - częstotść nieznana).</p> <p>Obserwowano przemijające reakcje hemolityczne podczas leczenia immunomodulującego, szczególnie u pacjentów z grupą krwi A, B i AB. Po leczeniu dużymi dawkami immunoglobuliny dożylnej niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji może wystąpić tylko w rzadkich przypadkach. Obserwowano również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostre przetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) i reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, uder mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-33041 Marburg Niemcy</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/08/446/001 EU/1/08/446/002 EU/1/08/446/003 EU/1/08/446/004 EU/1/08/446/005 EU/1/08/446/006 EU/1/08/446/007</p>
Typ procedury	Centralna [98]

Informacje	Dane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r. Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 28 listopada 2017 r.
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	11.10.2022 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowana w ramach programu lekowego B.67

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej rowulizumabu, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG). Miastenia należy do chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób), dlatego też analizując punkty końcowe dla tej jednostki chorobowej powołano się na następujące dokumenty:

- wytyczne EMA: „Guideline on clinical trials in small populations” Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005 [70],
- publikację Thomsen 2020: „Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis” [69].

Przeanalizowano również raport „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny” oraz uwzględnione w nim wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszczyk 2023) [11] oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [10].

Wytyczne metodologiczne EMA zwracają uwagę na problemy związane z badaniami klinicznymi, gdy liczba pacjentów dostępnych (możliwych do włączenia) do badania jest ograniczona. Ze względu na to ograniczoną liczbę pacjentów z chorobami rzadkimi, prowadzenie badań klinicznych w tej populacji chorych związane jest z trudnością znalezienia odpowiedniej grupy badawczej. W przypadku chorób rzadkich nie ma możliwości zwiększenia liczby uczestników. W takich okolicznościach próba obejmująca kilkuset pacjentów może nie być możliwa do przeprowadzenia. W związku z tym prowadzenie, analiza i interpretacja badań w rzadkich stanach może czasami być w różnym stopniu ograniczona przez częstość występowania choroby [70].

Złagodzenie objawów i wynikająca z tego preferencja pacjenta może być cennym punktem końcowym badania, nawet w przypadku braku wykazania korzyści w zakresie progresji choroby lub przeżycia. Jednakże, ponieważ nie odzwierciedla to w pełni wpływu leczenia na postęp choroby lub śmierć, zawsze musi towarzyszyć temu odpowiednie uzasadnienie choroby oraz leczenia. Jeśli jakość życia jest mierzona, zawsze należy ją oceniać za pomocą skali zwalidowanych dla konkretnego lezonego wskazania. Dane dotyczące jakości życia należy w idealnym przypadku traktować jako dowody potwierdzające. Ważna jest również ocena wpływu obserwowanego efektu badania na czynności życia codziennego i funkcjonowanie społeczne [70].

Zmienna natura objawów analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest uogólniona miastenia utrudnia ocenę ciężkości choroby. Deficyty i objawy są mierzone za pomocą zatwierdzonych skali klinicznych. W ostatnich dziesięcioleciach opracowano kilka skali klinicznych odzwierciedlających obiektywne, zgłaszane przez pacjentów i złożone miary ciężkości choroby. Te zatwierdzone miary wyników są często stosowane jako pierwszorzędowe i drugorzędowe parametry oceny skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych [69]. Aktualnie w badaniach RCT dla nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu uogólnionej miastonii stosuje się

ocenę za pomocą skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) dot. czynności dnia codziennego w miastonii (np. w badaniu REGAIN dla eculizumabu jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto poprawę wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 3 punkty, a w przypadku badania ADPAT dla efgartigimodu alfa o co najmniej 2 punkty od wartości wyjściowej). Z kolei ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) jest najczęściej stosowana w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w badaniach fazy 3 oraz jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach pilotażowych i badaniach fazy 2. W ostatnich latach organy regulacyjne kładły nacisk na stosowanie wyników zgłaszanych przez pacjentów jako podstawowego parametru skuteczności w badaniach klinicznych [69].

Szczegółowa ocena skuteczności leczenia powinna obecnie obejmować [69]:

- Oceny zgłaszane przez pacjentów np. w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*),
- Pomiary oceny jakości życia np. przy pomocy 15-punktowej zmodyfikowanej skali oceny jakości życia w miastonii MG-QoL15 (ang. *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*),
- Oceny obiektywne np. skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*),
- Złożoną ocenę miastonii z wykorzystaniem takich skali jak np. MGC (ang. *Myasthenia Gravis Composite*) lub MGII (ang. *Myasthenia Gravis Impairment Index*),
- pomiary jakości życia w zakresie objawów neurologicznych takich jak zmęczenie: Neuro-QoL (ang. *Neurological Quality of Life Fatigue*) mogą dostarczyć dodatkowych i istotnych informacji.

Polscy klinicyści (prof. Anna Kostera-Pruszczyk, prof. Konrad Rejdak, prof. Agnieszka Słowik) w raporcie z 2023 r. dotyczącym oceny problemów klinicznych oraz społecznych opieki nad pacjentami z miastenią w zakresie efektów zdrowotnych wskazują na następujące kwestie [11]:

- Ze względu na zmienny i nieprzewidywalny charakter gMG oraz subiektywność objawów, wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *Patient Reported Outcomes, PROs*) pomagają uzyskać lepszy wgląd we wpływ choroby i bardziej szczegółowe informacje na temat skutków leczenia niż tradycyjne punkty końcowe.
- Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach.
- Miastenia ma duży wpływ na kluczowe aspekty zdrowia i jakości życia pacjenta zależnej od jego zdrowia (ang. *health-related quality of life, HRQoL*). Wpływ w tym zakresie znacząco wzrasta wraz ze wzrostem ciężkości choroby.
- Pomiar wyników raportowanych przez pacjentów z miastenią (PROs) może być prowadzony poprzez zastosowanie ogólnych oraz specyficznych dla choroby narzędzi pomiaru. Należą do nich, takie kwestionariusze, jak: *EuroQol 5 Domains Health-Related Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-5L)*, *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)*, *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised scale (MG-QoL-15r)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* i *Health Utilities Index III (HUI3)*.

Ponadto, celem identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej rawulizumabu przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających w ramach aktualnych (2023 r.) analiz AOTMIT (tj. opracowań na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności) dla takich leków jak: Vyvgart® (efgartigimod alfa) [37], Mytelase® (chlorek ambenonu) [10] ubiegających się o finansowanie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu uogólnionej miastonii. Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe to:



Tabela 39. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu pacjentów z gMG [10]

Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	
<p>prof. dr hab. Agnieszka Maria Stowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Poprawa w zakresie nasilenia objawów klinicznych ocenianych w czasie badania neurologicznego oraz zgłaszanych przez pacjenta. Najlepiej oceniana za pomocą dedykowanej do tego skali np. MG-ADL. Różnica, która poprawia codzienne funkcjonowanie pacjenta – w skali MG-ADL: poprawa o co najmniej 2 punkty.</p>
<p>prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego</p>	<p>Ze względu na dużą zmienność objawów w przebiegu miastonii, przewlekły przebieg, możliwość pogorszenia powodowanego np. przez infekcję, brak jednolitej definicji. Czasem stosowana jest dla oceny stanu skala MG-ADL (skala aktywności dnia codziennego). Minimalna różnica odczuwalna przez chorego np. w MG-ADL: zmiana o 2 punkty.</p>

Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii ekspertów medycznych z dziedziny neurologii oraz chorób rzadkich oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)</i><sup>a</sup>.</li> <li>• Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i><sup>a</sup>.</li> <li>• Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL.</li> <li>◦ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg QMG.</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg MD-ADL, QMG.</li> <li>• Ocena jakości życia (wg MG-QoL 15r, <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, EQ-3D-3L).</li> <li>• Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>).</li> <li>• Zastosowanie leczenia towarzyszącego (retunkowego, immunosupresyjnego).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony.</li> <li>• Utraty pacjentów z badania i/lub leczenia.</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia).</li> <li>• Zdarzenia niepożądane wg NCI CTCAE.</li> <li>• Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul>

<sup>a</sup> Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultominis®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPLWM&PB, WHO-UMC itp.,
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa,
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

## 7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Ultominis®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinie ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Ultominis® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w porównaniu do terapii standardowej (ang. *standard of care*, PLC+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) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)“.

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 analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 9.1). Leczenie rawulizumabu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego B.157.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016) [2]. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 24 października 2023 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [67] oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023) [71].

### 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji rawulizumabu: produkt leczniczy Ultominis® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino

(AChR), spełniających kryteria włączenia do proponowanego oraz zaakceptowanego przez MZ programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Ultomiris® jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia, względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z Ustawą o refundacji leków [68] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [67].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Z kolei, w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona analiza konsekwencji kosztów (w sytuacji braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej, takich jak: heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych wykluczający opracowanie porównania bądź wystąpienie innych powodów istotnie wpływających na wiarygodność porównania).

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia 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 [67].

### 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris® w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Ultomiris® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [2], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata. Ponadto, zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak refundacji rawulizumabu (Ultominis®) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której od stycznia 2025 r. leczenie produktem Ultominis® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteni (G70.0)”.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rawulizumabu w analizowanym wskazaniu.

## 8. PICOS – PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
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]
Interwencja	Produkt leczniczy Ultomiris® (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji): rowulizumab (RAV) jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL [1]. Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowania określony w oparciu o masę ciała pacjenta).
Komparatory	Komparator główny (uwzględniony w raporcie; stan na dzień złożenia wniosku): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>, SoC) i/lub podawanie placebo (PLC);</li> </ul> Dodatekwy komparator (wskazany przez AGTMiT na etapie MW) <sup>1,2</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efgartigimod sifa (EFG); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Vyvgart® (20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) [126] i/lub zapisami programu lekowego B.137 [6].</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><b>Punkty końcowe analizy klinicznej:</b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)</i><sup>4</sup>.</li> <li>• Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i><sup>4</sup>.</li> <li>• Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL.</li> <li>○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg QMG.</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg MD-ADL, QMG.</li> <li>• Ocena jakości życia (wg MG-QoL 15r, <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, EQ-5D-5L).</li> <li>• Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>).</li> <li>• Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony.</li> <li>• Utraty pacjentów z badania / leczenia.</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia).</li> <li>• Zdarzenia niepożądane wg NCI CTCAE.</li> <li>• Inne kategorie zdarzeń niepożądanych reportowane w badaniach.</li> </ul>

Kryteria włączenia	
	<p><b>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR),</li> <li>▪ Różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (tata),</li> <li>▪ Różnica kosztów (PLN).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym,</li> <li>▪ Koszt inkrementalny.</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> <li>▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne;</li> <li>▪ W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa): dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeżeli są dostępne), opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>○ Poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania rowulizumabu w gMG.</li> </ul> </li> </ul>
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>

\*W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania rowulizumabu w analizowanej populacji docelowej, włączone będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż ta określona zapisami wnioskowanego PL;

\*\* 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 możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.







<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------	------------------------

<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>
---------------------------	---------------------------	---------------------------

[Redacted content]	[Redacted content]	[Redacted content]
--------------------	--------------------	--------------------

## 9.2. Opis stosowanych skali

Tabela 42. Skala MG-ADL [17, 18, 109]

Domena	0	1	2	3
Mówienie	W zakresie normy	Przerwana niewyraźna lub nosowa mowa	Ciężko niewyraźna lub nosowa mowa, ale zrozumiała	Ciężko niewyraźna lub nosowa mowa, lecz nie rozumiała
Ręce	W zakresie normy	Międłwość przy przyjmowaniu pokarmów stałych	Międłwość przy przyjmowaniu pokarmów miękkich	Zgiętnik łokciowy
Przełykanie	W zakresie normy	Rzadkie epizody zakrzuszenia	Częste zakrzuszenia wymagające zmiany diety	Zgiętnik łokciowy
Oddech	W zakresie normy	Skrócenie oddechu przy wysiłku	Skrócenie oddechu w spoczynku	Zależność od respiratora
Pogorszenie zdolności mycia zębów oraz czesania	Brak	Dodatkowy wysiłek, ale bez konieczności odpoczynku	Wymagany okres odpoczynku	Niemożliwość wykonania jednej z tych czynności
Pogorszenie zdolności do wstawia i kłosa	Brak	Lagodne, wstaje przy pomocy rąk	Umiarkowane, wstaje przy pomocy rąk	Poważne, potrzebuje pomocy przy wstawianiu
Podwójne widzenie	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie stale	Stale
Opadająca powieka	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie stale	Stale

Tabela 43. Skala QMG [18, 106, 109]

Domena	Brak objawów	Lagodne	Umiarkowane	Poważne
Podwójne widzenie w przypadku spojrzenia w lewo lub prawo	0	1-60	1-10	spontaniczne
Opadanie powieki (spoglądając w górę)	0	1-60	1-10	spontaniczne
Napięcie mięśni twarzy	W normie	Całkowity, słaby, pewien opór	Kompletny, bez oporu	Niekompletny
Przełykanie	W normie	Rzadkie zakrzuszenia	Częste zakrzuszenia	Brak możliwości połykania
Mówienie (głównie liczenie od 1 do 50)	Brak dyzartrii	Dyzartria 30-49	Dyzartria 10-29	Dyzartria <9
Prawa ręka wyciągnięta (90° w pozycji siedzącej)	240	90-239	10-89	0-9
Lewa ręka wyciągnięta (90° w pozycji siedzącej)	240	90-239	10-89	0-9
Produktywność (stosunek do pojemności) (przewidywany %)	≥80%	65-79%	50-64%	<50%
Łchwyt prawej ręki (kg)				
Mężczyzna	≥45	15-44	5-14	0-4
Kobieta	≥30	10-29	5-9	0-4
Łchwyt lewej ręki (kg)				
Mężczyzna	≥35	15-34	5-14	0-4
Kobieta	≥25	10-24	5-9	0-4
Głowa podniesiona (45° na plecach)	120	30-119	1-19	0
Prawa noga wyciągnięta (45° na plecach)	100	31-99	1-30	0
Lewa noga wyciągnięta (45° na plecach)	100	31-99	1-30	0

Tabela 44. Kwestionariusz MG-QoL15 [32, 107, 109]\*

Pytanie wyraża w jakim stopniu każda z poniższych stwierdzeń było prawdziwe w ciągu ostatnich kilku tygodni	Wcale	Trochę	Nieco	Idetnie	Barżo
	0	1	2	3	4
1. Jestem sfrustrowany/a z powodu miasteni					
2. Mam problem z widzeniem					
3. Mam problem z jedzeniem z powodu miasteni					
4. Ograniczyłem/am swoją aktywność społeczną z powodu miasteni					
5. Miastenia ogranicza moją zdolność do czepiania narzędzi i hobby oraz innych aktywności					
6. Mam problemy z zaspokojeniem potrzeb mojej rodziny z powodu miasteni					
7. W moich planach muszę uwzględnić miastenię					
8. Miastenia miała negatywny wpływ na moje umiejętności zawodowe oraz pracę					
9. Mam trudności w mówieniu z powodu miasteni					
10. Mam problem z prowadzeniem samochodu z powodu miasteni					
11. Mam obniżony nastrój z powodu miasteni					
12. Mam problemy z chodzeniem z powodu miasteni					
13. Mam problemy z poruszaniem się w miejscach publicznych z powodu miasteni					
14. Czuję się przytłoczony z powodu miasteni					
15. Mam problemy z safbaniem o siebie (higiena i wygląd)					

\*W badaniu RCT dla rawulizumabu (CHAMPION) odpowiedzi na poszczególne pytania oceniono przy pomocy skali 3-punktowej: wcale (0), nieco (1) oraz barżo (2)

Tabela 45. Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigues [38, 108, 109]

Pytanie	Nigdy	Radko	Czasami	Często	Zawsze
	1	2	3	4	5
1. W ciągu ostatnich 7 dni czułem/am się wyczerpany (exhausted)					
2. W ciągu ostatnich 7 dni czułem/am, że nie mam energii					
3. W ciągu ostatnich 7 dni czułem/am się zmęczony (fatigued)					
4. W ciągu ostatnich 7 dni byłem zbyt zmęczony/a, aby wykonywać obowiązki domowe					
5. W ciągu ostatnich 7 dni byłem zbyt zmęczony/a, aby wychodzić z domu					
6. W ciągu ostatnich 7 dni byłem sfrustrowany/a, ponieważ byłem zbyt zmęczony, aby robić rzeczy, które chciałem robić					
7. W ciągu ostatnich 7 dni czułem się zmęczony/a (tired)					
8. W ciągu ostatnich 7 dni musiałem/am ograniczyć swoją aktywność społeczną, ponieważ byłem zmęczony					

Tabela 46. Skala Miastenia Gravis Composite (MGC) [10]

Czynność		Punktacja			
1.	Opadanie powiek przy patrzeniu w górę	>45s =0	11-45s =1	1-10s =2	Natychmiast= 3
2.	Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)*	>45s =0	11-45s =1	1-10s =2	Natychmiast= 4
3.	Zamykanie oczu*	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) =0	Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) =1	Ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) =2
4.	Mowa*	Prawidłowe =0	Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa =2	Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała =4	Mowa trudna do zrozumienia =6
5.	Żucie*	Prawidłowe =0	Zmęczenie przy twardych pokarmach	Zmęczenie przy miękkich pokarmach =4	Zgębnik żołądkowy =6
6.	Polykanie*	Prawidłowe =0	Trudkie epizody krztuszenia się lub trudności z polykaniem =2	Często trudność z polykaniem wymagająca np. zmiany diety =5	Zgębnik żołądkowy =6
7.	Oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	Prawidłowe =0	Duszność wysiłkowa =0	Duszność spoczynkowa =4	Zależność od respiratora =8
8.	Zgięcie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa**	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =1	Umiarkowane osłabienie o ~50±15% =3**	Ciężkie osłabienie =4
9.	Odwodzenie w stawie barkowym*	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =1	Umiarkowane osłabienie o ~50±15% =4**	Ciężkie osłabienie =5
10.	Zgięcie w stawie biodrowym*	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =1	Umiarkowane osłabienie o ~50±15% =4**	Ciężkie osłabienie =5

\*ocena na podstawie badania przedmiotowego; \*\*ocena na podstawie wywiadu; # ocena ruchu wykazującego większe osłabienie; \*\*za umiarkowane osłabienie w badaniu siły lub kończyły należy uważać takie, które odpowiada ~50%±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie

Tabela 47. Skala MG Symptoms PRO [19, 52]

Ocena	Podstawowe objawy	Subdomeny	Punktacja	Łączna liczba punktów
Krok 1	Zmęczenie fizyczne			16
	Osłabienie mięśni			18
	Osłabienie mięśni			9
		Max. łączna liczba punktów		43
Krok 2	Osłabienie mięśni oka	Niewyraźne widzenie	1	5
		Podwójne widzenie	1	
		Ruchy oczu	2	
		Opadająca powieka	1	
	Osłabienie mięśni opuszkowych	Żucie	1	10
		Osłabienie mięśni twarzy		
		Opadająca twarz/usta	1	
		Kontrola płynu w jamie ustnej	1	
	Osłabienie mięśni oddechowych	Problemy z mową/głosem	5	3
		Problemy z oddychaniem	1+2	
Osłabienie mięśni	Problemy z polykaniem	2	9	
	Mięśnie gałki ocznej	2		
	Mięśnie opuszkowe – mowa/głos	2		



Zmęczenie fizyczne	Mięśnie opuszkowe – łucie/połykanie	2	15
	Mięśnie szyi		
	Mięśnie kończyn dolnych	1	
	Mięśnie kończyn górnych	1	
	Mięśnie oddechowe	1	
	Ogólne uczucie zmęczenia fizycznego	6	
	Osłabienie/ciężkość kończyn dolnych	2	
	Osłabienie/ciężkość kończyny górnej	2	
	Osłabienie/ociężałość całego ciała	2	
	Osłabienie szyi	1	
Ograniczenie ruchowe spowodowane zmęczeniem	2		
Max. łączna liczba punktów		42	

Tabela 48 Kwestionariusz FACT-F [105]

Pytanie (w ciągu ostatnich 7 dni)	Nigdy	Rzadko	Czasami	Często	Zawsze
	1	2	3	4	5
1. Czuję/am się zmęczony (zotkued)					
2. Czuję/am się osłabiony					
3. Czuję/am się pozbawiony energii („wash out“)					
4. Czuję/am się zmęczony					
5. Mam problemy z rozpoczęciem pracy, ponieważ jestem zmęczony/a					
6. Mam problemy z kończeniem pracy, ponieważ jestem zmęczony/a					
7. Mam energię					
8. Jestem w stanie wykonać swoje zwykłe czynności					
9. Potrzebuję snu w ciągu dnia					
10. Jestem zbyt zmęczony, aby jeść					
11. Potrzebuję pomocy w wykonywaniu zwykłych czynności					
12. Frustruje mnie to, że jestem zbyt zmęczony/a, by robić rzeczy, na które mam ochotę					
13. Jestem zmęczony/a do ograniczenia swojej aktywności społecznej, ponieważ jestem zmęczony/a					

### 9.3. Międzynarodowe wytyczne ICGMMG 2016 [112]

#### Pirydostrymina, kortykosteroidy lub IS

- (1) Pirydostrymina powinna być częścią początkowego leczenia większości pacjentów z MG
- (2) Kortykosteroidy lub terapie immunosupresyjne (IS) powinny być stosowane u wszystkich u pacjentów z MG, którzy nie osiągnęli celów leczenia po leczeniu pirydostryminą

Niesteroidowe leki immunosupresyjne (IS) powinny być stosowane:

- Samodzielnie w razie przeciwwskazań lub odmowy stosowania kortykosteroidów
- W połączeniu, gdy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych kortykosteroidów jest wysokie i wymagana współdziałająca terapia
- Dodatkowo do terapii z kortykosteroidami w przypadku pojawienia się niekorzystnych działań niepożądanych lub odpowiedzi na kortykosteroidy jest nie wystarczająca lub dawka kortykosteroidów nie może być zmniejszona, z powodu nascentu objawów

#### Niesteroidowe terapie immunosupresyjne (IS)

- Niesteroidowe terapie IS możliwe do stosowania w MG: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotrexat i takrolimus
- Azatiopryna – pierwsza linia niesteroidowej terapii IS
- Cyklosporyna – może być stosowana w MG, ale ze względu na działania niepożądane oraz interakcje z innymi lekami jej stosowanie jest ograniczone
- Choć dostępne dane z badań RCT nie potwierdzają stosowania mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w MG, to oba są szeroko stosowane, a także zalecane w kilku krajowych wytycznych dotyczących leczenia MG

Z rzadkimi wyjątkami, wszyscy pacjenci z MG z grasiczakiem powinni być poddani operacji usunięcia guza. Niecałkowicie wycięte grasiczaki powinny być zarządzane po zabiegu operacyjnym z zastosowaniem interdyscyplinarnego leczenia (radioterapia, chemioterapia).

#### Oporna postać MG

- Poza wymienionymi niesteroidowymi IS w opornej postaci można stosować:
- IVIg (immunoglobulina IV) i PLEX (wymiana osocza). Stosowanie IVIg jako terapii podtrzymującej można rozważyć u pacjentów z oporną MG lub u tych, u których IS są względnie przeciwwskazane;
- Cyklofosfamid;
- Rytukymab, dla którego istnieją dowody skuteczności, ale dla którego nie udało się osiągnąć formalnego konsensusu.

PLEX i IVIg są podobną postępowania w przebiegu miastycznym lub stanie zagrożenia życia jako krótkotrwałe leczenie. Konsensus ekspertów wskazuje, że PLEX jest bardziej skuteczny i działa szybciej w przebiegu miastycznym, natomiast u pacjentów z ciężkim gMG obydwie terapie są prawdopodobnie równie skuteczne. Wybór pomiędzy tymi dwoma terapiami zależy od współistnienia chorób u pacjenta.

#### Tymektomia

Z powodu długiego opóźnienia wystąpienia efektu, tymektomia w przypadku MG jest zabiegiem elektywnym. W MG bez grasiczaków tymektomia jest wykonywana jako opcja, aby potencjalnie uniknąć lub zmniejszyć dawkę lub czas trwania immunoterapii, lub jeśli pacjenci nie reagują na początkową próbę immunoterapii, lub gdy występują niepożądane efekty uboczne tej terapii. Aktualne dowody nie potwierdzają wskazań do tymektomii u pacjentów z przeciwciałami MUSK, LRP4 lub agryna.

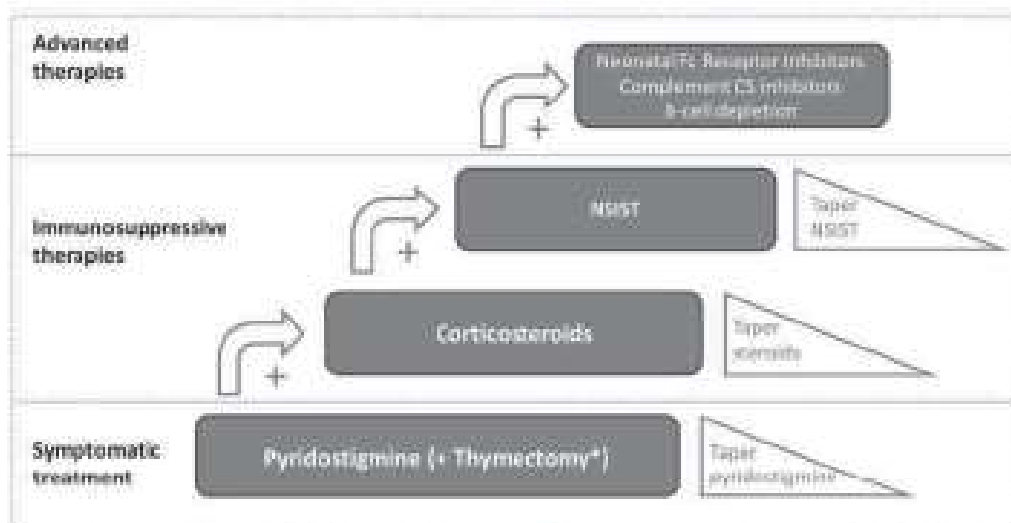
### 9.4. Belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024 r. [131]

Belgijskie rekomendacje z 2024 roku zawierają zalecenia ekspertów dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Eksperti wyboru terapii dokonali w oparciu o poziom skuteczności dowodów, status rejestracji i refundacji leków w Belgii, powszechną codzienną praktykę oraz osobiste poglądy i doświadczenia.

U dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-dodatnich) jako leczenie pierwszej linii zaleca się zastosowanie pirydostrygminy (step 1).

Kolejnym krokiem (w przypadku braku osiągnięcia zakładanego efektu leczenia) jest dodanie leków immunosupresyjnych (GKS, a następnie niesteroidowe terapie immunosupresyjne). Jeśli objawy u tych pacjentów nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci kwalifikują się do leczenia (step 3) uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod alfa), inhibitorami dopełniacza C5 (np. eculizumab) lub terapią zmniejszającą liczbę limfocytów B (np. rytuksymab).

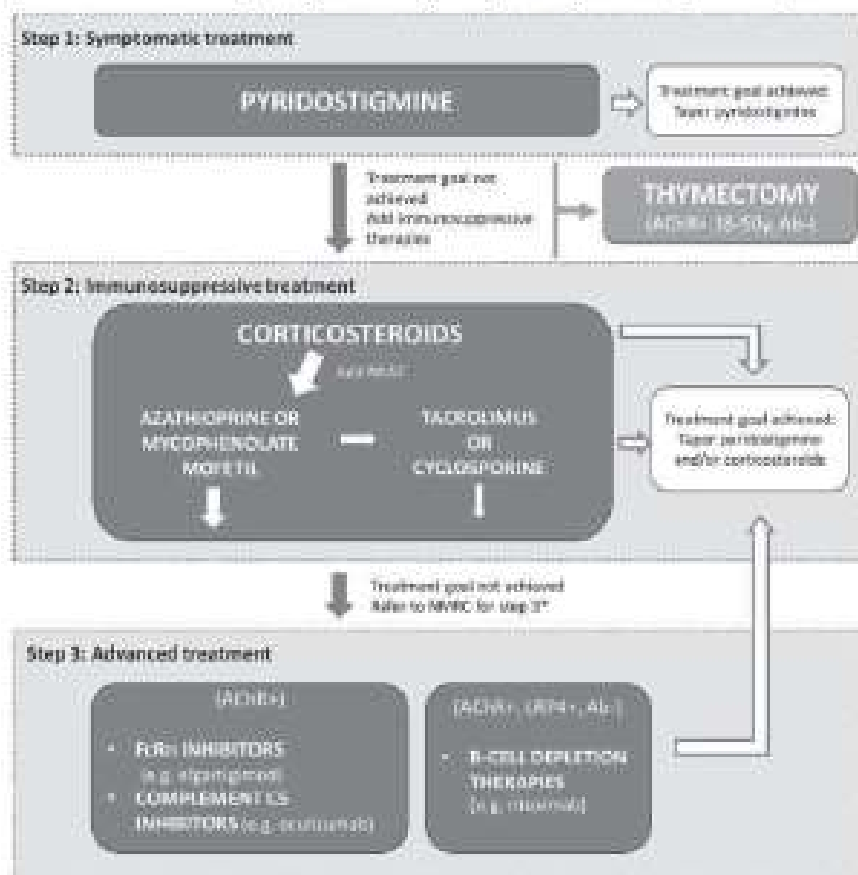
Wykres 3. Strategie leczenia miasteni zgodnie z rekomendacją belgijskich ekspertów z 2024 r. [131]



NSST – niesteroidowe leczenie immunosupresyjne NSST; \*Zabieg tymektomii należy rozważyć u pacjentów z grasiczakiem lub powiększeniem gruczołu oraz u pacjentów z AChR-Ab+ w wieku od 18 do 50 lat bez gruczoła

Oceniana interwencja – ravulizumab jest lekiem zatwierdzonym przez Europejską Agencję Leków, natomiast nier refundowanym na terenie Belgii. Reakcja na leczenie oraz kwalifikowalność do leczenia zaawansowanej uogólnionej miasteni różni się w zależności od obecności gruczoła, przeciwciał autoimmunologicznych związanych z miastenią, a także wieku chorego [131]. Schemat leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (AChR-Ab+, LP84+ oraz Ab-) [131]



## 9.5. Niemieckie zalecenia GNS 2023 [133]

Niniejszy dokument został opracowany przez panel ekspertów, zawierający szereg zaleceń m.in. dla pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR):

- W leczeniu objawowym miastonii należy stosować leki z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy/ cholinoesterazy AChE-I, głównie pirydostygminę. U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie embenonium, neostygminy lub dystygminy.
- U pacjentów z uogólnioną miastenią o łagodnej/umiarkowanej aktywności należy zastosować glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+ tymektomię) jako terapię pierwszego wyboru.
- U pacjentów z (wysoką) aktywnością choroby, w tym pacjentów opornych na leczenie jako leki pierwszego wyboru należy zastosować inhibitory dopełniacza (eculizumab i rawulizumab) lub modulatory FcRn (efgartigimod alfa) z tymektomię.
- IVIg i plazmafereza (PLEX/PE)/ adsorpcja immunologiczna (IA) powinny służyć jako leki drugiego wyboru. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AHSCT), bortezomib i cyklofosfamid.
- W przypadku zbliżającego się przełomu miastenicznego należy zapewnić pacjentowi leczenie na oddziale monitorującym lub oddziale intensywnej terapii posiadającym doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. W tej sytuacji należy zastosować IVIg lub PE/IA.

- U pacjentów w wieku od 18 do 65 lat należy wykonać tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) w ciągu pierwszych dwóch lat od potwierdzenia rozpoznania [133].

Szczegółowy schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią przedstawiono na poniższym diagramie.

Wykres 5. Schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) [133]

Działanie	Działanie	Generalized			
		AChR-Ab positive <sup>a</sup>		MUSK-Ab positive	
		1. Choice	2. Choice	1. Choice	2. Choice
Disease-modifying Therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids<sup>a</sup> and/or</li> <li>• Azathioprine</li> <li>• Mycophenolate mofetil<sup>c</sup></li> <li>• Cyclosporine A</li> <li>• Methotrexate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids<sup>a</sup> and/or</li> <li>• Azathioprine</li> <li>• Thymectomy<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids<sup>a</sup> and/or</li> <li>• Mycophenolate mofetil<sup>c</sup></li> <li>• Cyclosporine A</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Tacrolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids<sup>a</sup> and/or</li> <li>• Azathioprine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoids<sup>a</sup> and/or</li> <li>• Mycophenolate mofetil<sup>c</sup></li> <li>• Cyclosporine A</li> <li>• Methotrexate</li> <li>• Tacrolimus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery</li> </ul>	+/- Glucocorticoids and/or in additional treatment option for mild/moderate disease activity			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complement inhibitors (eculisumab<sup>d</sup>, ravulizumab<sup>e</sup>)</li> <li>• Folate-modulators (efgartigimod<sup>f</sup>)</li> <li>• CD30-antibodies (i.e. muumab)</li> <li>• Thymectomy<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg<sup>g</sup></li> <li>• Plasmapheresis/immunoadsorption</li> <li>• AAGCT, azemolimab, cyclophosphamide<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD30-antibodies (i.e. muumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg<sup>g</sup></li> <li>• FcRn-modulators (efgartigimod<sup>f</sup>)</li> <li>• Plasmapheresis/immunoadsorption</li> <li>• AAGCT, boltonimab, cyclophosphamide<sup>h</sup></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg<sup>g</sup></li> <li>• Plasmapheresis/immunoadsorption</li> <li>• Steroid pulse therapy<sup>i</sup></li> </ul>			

<sup>a</sup> (Wysoka) aktywność gMG (w tym pacjenci oporni na leczenie) można zdefiniować jako:

- Umiarkowany/wysoki status wg skali MGFA (≥MGFA IIb) (lub co najmniej dwa nawracające ciężkie zaostrzenia/kryzys miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej) (IVIg, PE i IA) w ciągu 1 roku od rozpoznania, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LLB
- Utrzymujące się objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/kryzys miasteniczny w ciągu ostatniego roku kalendarzowego, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LLB
- Utrzymujące się objawy łagodne wpływające na codzienne funkcjonowanie, nawet o łagodnym/umiarkowanym przebiegu (≥MGFA IIa) utrzymujące się przez ponad przez ponad 2 lata, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego.

• Miastenia seronegatywna i przeciwciała przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) są traktowane jako miastenia AChR-Ab<sup>a</sup>

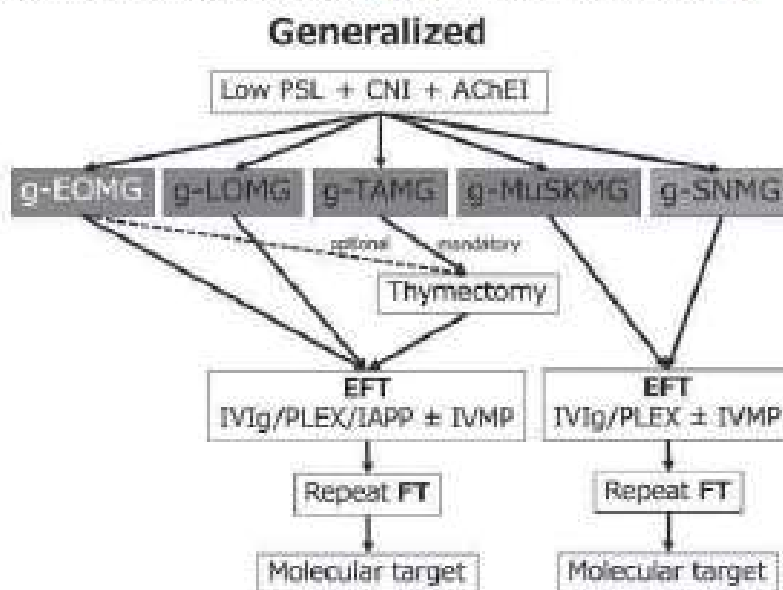
Kurzywę zaprezentowano terapie pozainfekcyjne (off-label)

- Sterydy nie są wskazane jako terapia długoterminowa (przy chorobie Cushinga, np. dla prednizolonu 7,5 mg/dzień); strategię unikającą stosowanie sterydów powinny być stosowane na wczesnym etapie leczenia.
- Uwzględnienie wieku (zwykle 18-65 lat) i czasu trwania choroby (zwykle <5 lat); obowiązkowe w przypadku podejrzenia gruczaka.
- Stosowanie mykofenolenu mofetylu (MMF) poza wskazaniem! Jest w Niemczech refundowane jako terapia drugiego wyboru.
- Ekulizumab jest wskazany w leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miasteni, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR).
- Efgartigimod alfa jest zatwierdzony jako terapia uzupełniająca dla pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR).
- Dożylna immunoglobulina (IVIg) podlega refundacji, gdy jest stosowana jako pozainfekcyjne leczenie ciężkich zaostrzeń miasteni; Przekłonna immunoglobulina (ang. subcutaneous Ig, SCIG) może być stosowana zamiast dożylną w wyjątkowych przypadkach, ale refundacja w Niemczech nie jest regulowana dla tego wskazania.
- „Cure”: „Steroid dip”.
- Uzasadnione jako rozszerzony dostęp/ zastosowanie zgodne z przeznaczeniem.

## 9.6. Japońskie wytyczne 2022 [130]

Japońskie wytyczne Murai 2022 [130] rekomendują stosowanie ekulizumabu u pacjentów z miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR). Lek ten należy zastosować tylko wtedy, gdy leczenie immunoglobuliną (IVIg) lub plazmaferezą okaże się nieskuteczne. Dodatkowo, co najmniej na dwa tygodnie przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczepić się przeciwko *Neisseria meningitidis*, ponieważ w trakcie leczenia immunogenność wobec tej bakterii słabnie. Niniejsze wytyczne nie wymieniają ocenianej interwencji – rawulizumabu w zakresie leczenia gMG [130]. Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm leczenia miasteni.

Wykres 6. Algorytm leczenia uogólnionej postaci miasteni wg japońskich wytycznych z 2022 r. [130]



Skróty: AChEI – inhibitor acetylocholinesterazy, CNI – inhibitor kalcyneuryny; EFT (ang. *early fast-acting treatment*) wczesne, szybko działające leczenie; FT (ang. *fast-acting treatment*) leczenie szybko działające; g-EOMG (ang. *generalized early-onset myasthenia gravis*) uogólniona miastenia o wczesnym początku; g-LOMG (ang. *generalized late-onset myasthenia gravis*), uogólniona miastenia o późnym początku; g-MuSKMG uogólniona miastenia z dodatnim przeciwciałem MuSK; g-SNMG uogólniona seronegatywna miastenia; g-TAMG uogólniona miastenia związana z gruczołkiem; IAPP plazmafereza immunoadsorpcyjna; IVIg immunoglobulina dożylna; IvMP (ang. *intravenous methylprednisolone*) dożylnie metyloprednizolon; PLEX (ang. *plasma exchange*) wymiana plazmy; PSL – prednizolon.

## 9.7. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poradę zastawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktu Inego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 kwietnia 2024 r. w sprawie wykażu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [5].

Tabela 49. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [5] w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorých z uogólnioną postacią migreny (G.70.0)” (dotyczy od 2024-04-01)

Substancja czynna	Nazwa produktu dawkowa i forma	Zawartość substancji czynnej	Numer DTH lub inny kod jednolity oznaczenia leku w apteczce	Grupa farmakologiczna	Charakterystyka	Uspokojenie cenowe	Cena hurtowa brutto	Wypadek brutto	Opisanie składu substancji czynnej w składzie ogólnym i substancji czynnej (OD 10)	Podmiot odpowiedzialny
Ergotamin	Wytwór, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 400 mg	1 flak. 20 ml	04.15.0.07.99.12.88.1	12.97.0.1.Ergotaminum	3.350,00	36.180,00	38.340,00	38.340,00	8.157	bezpłatny
Riluzynolium	Mak Thiem, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 300 mg	2 flak. po 30 ml	05.90.9.99.04.18.82.7	30.35.0. Riluzynolium	2.026,70	21.99,64	23.31,61	1.097,86	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny
Riluzynolium	Mak Thiem, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 500 mg	1 flak. po 50 ml	05.90.9.99.04.18.82.4	30.35.0. Riluzynolium	5.093,30	55.00,55	58.30,59	2.744,65	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny
Riluzynolium	Ramix, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 300 mg	2 flak. po 30 ml	07.61.3.42.30.32.97.5	30.35.0. Riluzynolium	9.959,00	10.35,72	10.97,86	1.097,86	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny
Riluzynolium	Ramix, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 500 mg	1 flak. po 50 ml	07.61.3.42.30.32.98.2	30.35.0. Riluzynolium	2.397,50	25.89,30	27.44,66	2.744,65	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny
Riluzynolium	Ruzienol, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 300 mg	1 flak. po 30 ml	05.41.5.06.23.60.90.7	30.35.0. Riluzynolium	4.41,00	476,28	504,86	504,86	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny
Riluzynolium	Ruzienol, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji, 500 mg	1 flak. po 50 ml	05.41.5.06.23.60.92.1	30.35.0. Riluzynolium	2.205,00	23.81,40	25.24,28	2.524,28	<1>= 33; <1>= 75; <1>= 97; <1>= 98; <1>= 107	bezpłatny

Tabela 50. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [5] w ramach programu lekowego 8.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurodegeneracyjnych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

Substancja czynna	Nazwa produktu dawka i forma	Zawartość substancji czynnej	Numer GTN lub inny kod rejestracyjny	Grupa farmakologiczna	Całkowity koszt netto	Uśredniona cena za sztukę	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu Exceedance	Granice odstępstwa od wartości szacunkowej (ICD 10)	Pracowni odpowiedzialni
Immunoglobulinum humanum	Flabega mm a DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 flak. po 200 ml	05.903.99.07.97.86.8		1.210,00	3.025,60	2.782,38	1.282,18	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Flabega mm a DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 flak. po 200 ml	05.903.99.07.97.87.5		2.240,00	24.31,30	25.64,35	25.64,35	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Flabega, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 flak. po 30 ml	05.903.99.08.08.57.2		600,00	648,00	688,88	595,30	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Flabega, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 flak. po 20 ml	05.903.99.08.08.66.7		1.200,00	3.236,00	3.173,76	1.190,60	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Flabega, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 flak. po 5 ml	05.903.99.08.08.94.1		300,00	304,00	343,44	297,66	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Flabega, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 flak. po 50 ml	05.903.99.30.67.38.0		3.000,00	3.240,00	3.434,40	2.976,50	<1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. po 400 ml	05.903.99.30.78.67.6	Immunoglobulinum humanum	1.200,00	3.236,00	3.173,76	1.190,60	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 10 ml	05.903.99.04.25.34.3	Immunoglobulinum humanum	300,00	304,00	343,44	257,58	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 100 ml	05.903.99.04.25.17.4		3.000,00	3.240,00	3.434,40	2.975,80	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 200 ml	05.903.99.04.25.38.1		6.000,00	6.480,00	6.868,80	5.951,60	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 25 ml	05.903.99.04.25.45.0		750,00	800,00	868,80	643,96	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 300 ml	05.903.99.07.82.20.8		9.000,00	9.720,00	10.308,20	7.727,40	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. 50 ml	05.903.99.04.25.36.7		1.500,00	16.20,00	17.17,20	12.87,90	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale (pG5)	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. po 300 ml	05.903.99.07.25.79.3		3.000,00	3.240,00	3.434,40	2.975,80	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale (pG5)	Privigen, roztwór do infuzji, 300 mg/1ml	1 flak. po 200 ml	05.903.99.07.25.80.9		6.000,00	6.480,00	6.868,80	5.951,60	<1>×8.17; <1>×8.62; <1>×8.67.	Bezpłatny



Substancja czynna	Nazwa postaci dawkowania	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolitego oznaczenia leku (JON)	Grupa farmakologiczna	Cena netto	Ubezpieczenie	Gross hurtowa brutto	Wysokość brutto	Opis cenowy	Problem ekonomiczny
Immunglobulinum humanum normale (IgG)	Przygot. roztwór do infuzji, 500 mg/100 ml	1 flak. po 25 ml	05 90199107 25 02 3		790,00	810,00	859,60	643,95	<-> 8.17; <-> 8.62; <-> 8.67	brakujący
Immunglobulinum humanum normale (IgG)	Przygot. roztwór do infuzji, 500 mg/100 ml	1 flak. po 50 ml	05 90199107 25 70 5		1500,00	1620,00	1717,20	1287,90	<-> 8.17; <-> 8.62; <-> 8.67	brakujący
Immunglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VHA, roztwór do infuzji, 50 g/1	1 flak. po 100 ml + zestaw do infuzji	05 90199100 40 87 5		1125,00	1215,00	1287,90	1287,90	<-> 8.17; <-> 8.62; <-> 8.67	brakujący
Immunglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VHA, roztwór do infuzji, 50 g/1	1 flak. po 200 ml + zestaw do infuzji	05 90199100 40 88 2		1250,00	1340,00	1575,80	1575,80	<-> 8.17; <-> 8.62; <-> 8.67	brakujący
Immunglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Ig VHA, roztwór do infuzji, 50 g/1	1 flak. po 50 ml + zestaw do infuzji	05 90199100 40 85 1		662,50	697,50	643,95	643,95	<-> 8.17; <-> 8.62; <-> 8.67	brakujący

Tabela 5.1. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych, ich stosowania w P olsce [11], we wskazaniu miasteczka w ramach wykazu AL, leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę

Substancja czynna	Nazwa postać dawkowania	Ilość	Wartość opakowania	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek
Prednisonum	Preparat, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999136 67 12	27,00	36,62	36,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26	34,26
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	0590999138 94 16	9,29	9,85	10,62	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90
Prednisonum	Encorton, tabl., 30 mg	20 szt.	0590999140 53 12	20,20	21,41	23,74	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03	15,03
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999140 54 11	27,00	28,62	33,54	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06	30,06
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	0590999106 11 92	28,08	29,76	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57	37,57
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0590999106 11 85	12,20	12,54	15,37	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51	7,51
Pyridostigminum bromidum	Miodina, tabl. 60 mg	50 szt.	0590999105 44 21	90,86	98,13	104,01	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56	138,56



Nazwa leku	Nazwa produktu	Ilość	Numer NDA/numer produktu	Grupa terapeutyczna	Utrudzenia wdrażania	Grupa docelowa	Wzrost / Ciężar ciała	Wzrost / Ciężar ciała	Zakres wskazań	Wzrost / Ciężar ciała
Ta codziennie	Ado graf, 0,5 mg	30 szt.	05909990053052		41,55	44,87	47,56	57,92	ryczałt	3,89
Ta codziennie	Ado graf, 0,5 mg	30 szt.	05909990053076		87,55	94,55	100,22	134,58	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Ado graf, 0,5 mg	30 szt.	05909990053057		282,54	305,14	329,45	344,87	ryczałt	4,13
Ta codziennie	Ado graf, 0,5 mg	30 szt.	05909990053137		475,37	513,18	540,97	570,70	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Colimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990783489		31,16	33,65	35,67	46,03	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Colimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571		62,32	67,31	71,34	85,70	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Colimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	339,0, tabletki przeciwnowotworowe i przeciwnowirusowe	311,62	336,55	356,75	389,48	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Dalipon, kaps. o przedzi. uwalniające, 0,5 mg	30 szt.	07633421037034	immunomodulatoryjne - tabletki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - ta brodawka	34,50	37,26	39,50	49,86	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Dalipon, kaps. o przedzi. uwalniające, 1 mg	30 szt.	07633421037000		69,00	74,52	78,99	93,35	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Dalipon, kaps. o przedzi. uwalniające, 2 mg	30 szt.	07633421037048		138,00	149,04	157,98	176,44	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Dalipon, kaps. o przedzi. uwalniające, 3 mg	30 szt.	07633421037031		207,00	223,56	236,97	258,39	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Dalipon, kaps. o przedzi. uwalniające, 5 mg	30 szt.	07633421037017		345,00	372,60	394,96	421,69	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Enverax, tabl. o przedzi. uwalniające, 0,75 mg	30 szt.	05909991392709		94,81	102,19	108,54	123,26	ryczałt	3,70
Ta codziennie	Enverax, tabl. o przedzi. uwalniające, 1 mg	30 szt.	05909991392730		128,91	139,22	147,57	164,08	ryczałt	3,59
Ta codziennie	Enverax, tabl. o przedzi. uwalniające, 1 mg	90 szt.	05909991392734		409,36	433,43	454,71	489,49	ryczałt	3,20
Ta codziennie	Enverax, tabl. o przedzi. uwalniające, 4 mg	30 szt.	05909991392761		534,29	577,03	611,66	640,36	ryczałt	3,96
Ta codziennie	Progol, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909991348713		41,55	44,87	47,56	57,92	ryczałt	3,89



Substancja czynna	Nazwa produktu i dawka	Zawartość substancji	Numer GTN lub inny kod identyfikacyjny	Grupa limitowa	Uprzejme oznaczenie	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wytycznik Indeks Farmaceutyczny	Zakres wartości objętościowych	Zakres wartości objętościowych	Problem objętości	Wytycznik objętościowy
Miel fortevalum	Elektrolit, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 20 mg /ml	4 amp. str.po 1,5 ml	05909990735303		144,59	153,16	169,61	169,61			ryczałt	3,20
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,15 ml	05909990741286		192,79	204,16	222,44	222,44			ryczałt	3,43
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,2 ml	05909990741347		240,38	251,44	274,80	274,80			ryczałt	4,27
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,25 ml	05909990741411		289,18	306,54	327,19	327,19			ryczałt	5,12
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,3 ml	05909990741472		316,85	329,87	348,59	348,59			ryczałt	5,84
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,35 ml	05909990741758		389,14	406,48	427,11	427,11			ryczałt	5,12
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,4 ml	05909990741777		361,35	382,94	405,51	405,51			ryczałt	6,40
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,45 ml	05909990741765		433,71	453,72	484,21	484,21			ryczałt	7,68
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,5 ml	05909990741521		505,76	536,11	562,53	562,53			ryczałt	8,96
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,55 ml	05909990741772		578,28	612,98	640,32	640,32			ryczałt	10,24
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	12 amp. str.po 0,6 ml	05909990741215		650,37	689,19	719,56	719,56			ryczałt	11,52
Miel fortevalum	Mleko, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	1 amp. str.po 0,15 ml	05025965730881		722,84	766,22	797,96	797,96			ryczałt	12,80

Substancja czynna	Mianowce podać i dawka	Zawieszenie spółwieszczy	NUMEROVN lub inny kod jednolitego identyfikacyjny produktu	Grupa limitowa	Uśredniona cena dla danej dawk	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wytyczki EURL farmaceutyka	Zakres wartości odpowiedzialności	Zakres wartości przebiegających długich wzdęć	Problem opóźniony odpowiedzi	Wytyczki dla długich wzdęć
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,2 ml	05035565730511		794,77	842,45	875,59	875,59			ryczałt	3,04
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,25 ml	05035565730509		867,48	919,46	954,00	954,00			ryczałt	3,36
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,3 ml	05035565730506		18,07	20,15	24,80	23,21			ryczałt	4,86
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,15 ml	05035565731000		24,09	25,54	31,39	30,95			ryczałt	4,64
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,4 ml	05035565731024		30,11	31,91	39,63	38,69			ryczałt	4,15
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,45 ml	05035565731062		36,15	38,22	46,92	46,42			ryczałt	3,70
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,5 ml	05035565731079		42,15	44,68	54,11	54,11			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	1 amp- strzykawka 0,6 ml	05035565731116		48,19	51,08	61,09	61,09			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	4 amp- strzykawka 0,15 ml	05035565730388		54,19	57,45	68,05	68,05			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	4 amp- strzykawka 0,2 ml	05035565730508		60,24	63,86	75,04	75,04			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	4 amp- strzykawka 0,3 ml	05035565730573		72,28	76,63	88,98	88,98			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawkach, 50 mg/ml	4 amp- strzykawka 0,4 ml	05035565731081		72,28	76,63	88,98	88,98			ryczałt	3,20

Substancja czynna	Mianowa postać i dawka	Zawartość substancji	NUMEROTIN lub inny kod jednolitego systemu identyfikacji produktu	Grupa limitowa	Uśredniona cena netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna brutto	Wyprzedzająca limitowa	Zakres wartości objętych refundacją	Zakres wartości przeliczonych objętych refundacją	Problem objętych refundacją	Wyprzedzająca objętych refundacją
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	4 amp- strzykawkę, 0,5 ml	05035565731048		94,38	302,16	336,37	146,37			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	4 amp- strzykawkę, 0,5 ml	05035565731123		144,57	353,24	389,59	169,59			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,15 ml	05035565730904		192,76	304,33	322,41	222,41			ryczałt	3,41
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,2 ml	05035565730915		240,95	355,41	374,77	274,77			ryczałt	4,27
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,3 ml	05035565730980		289,14	306,48	327,33	327,33			ryczałt	5,32
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,4 ml	05035565731048		144,57	353,24	389,59	169,59			ryczałt	3,20
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,5 ml	05035565731093		192,76	304,33	322,41	222,41			ryczałt	3,41
Morfeksy	Morfeksy, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg /ml	8 amp- strzykawkę, 0,6 ml	05035565731130		289,14	306,48	327,33	327,33			ryczałt	5,32
Morfeksy	Morfeksy 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczach, 30 mg	8 wstrzykiwacz	05909991346367		385,52	408,65	431,86	431,86			ryczałt	6,88
Morfeksy	Morfeksy 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczach, 30 mg	8 wstrzykiwacz	05909991346308		481,90	510,81	536,59	536,59			ryczałt	8,53
Morfeksy	Morfeksy 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczach, 30 mg	8 wstrzykiwacz	05909991346380		578,28	612,98	641,32	641,32			ryczałt	10,24
Morfeksy	Morfeksy 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczach, 30 mg	8 wstrzykiwacz	05909991347048		314,88	333,77	354,42	354,42			ryczałt	5,32

Substancja czynna	Marka produktu i dawka	Zawartość substancji	Numer GTN lub inny kod identyfikacyjny	Grupa limitowa	Uśredniona cena netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna brutto	Wydatki budżetowe	Zakres wartości objętych wydatkami	Zakres wartości programowanych objętych wydatkami	Problem objętych wydatkami	Wydatki objęte wydatkami
Miel hydrazynium	Miansol, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 10 mg	4 amp.-497L	05909090252724		351,82	372,93	396,34	396,34			ryczałt	6,89
Miel hydrazynium	Miansol, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 15 mg	4 amp.-497L	05909090252762		439,78	466,16	491,94	491,94			ryczałt	8,53
Miel hydrazynium	Miansol, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 20 mg	4 amp.-497L	05909090252809		527,73	563,40	587,74	587,74			ryczałt	10,24
Miel hydrazynium	Miansol, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 25 mg	4 amp.-497L	05909090252847		90,18	95,59	100,60	100,60			ryczałt	3,20
Miel hydrazynium	Miansol, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 25 mg	4 amp.-497L	05909090252700		139,32	147,68	164,03	164,03			ryczałt	3,20
Miel hydrazynium	The van Neo, tabl., 10 mg	500 szt.	0443000058607		189,54	200,91	218,99	218,99			ryczałt	3,44
Miel hydrazynium	The van Neo, tabl., 2,5 mg	500 szt.	05909090202570		239,76	254,15	273,51	273,51			ryczałt	4,27
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 10 mg	12 amp.-str.	05936327187068		66,42	70,41	82,76	82,76			ryczałt	3,20
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 10 mg	4 amp.-497L	05936327187051		71,28	75,26	88,47	88,47			ryczałt	4,267
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 12,5 mg	12 amp.-str.	05936327187089		18,47	20,58	25,85	25,85			ryczałt	14,20
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 12,5 mg	4 amp.-497L	05936327187082		261,79	277,50	298,35	298,35			ryczałt	5,32
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 15 mg	12 amp.-str.	05936327187129		87,26	92,50	106,51	106,51			ryczałt	3,20
Miel hydrazynium	Tuflex, roztwór do wyczyłwań w ampułkach strzykawkowych, 15 mg	4 amp.-497L	05936327187112		325,80	343,35	367,92	367,92			ryczałt	6,40

Substancja czynna	Marka poddać / dawka	Zawartość substancji czynnych	NUMEROTIN lub inny kod pakowania	Grupa limitowa	Uprzejme cenę	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna brutto	Wytycznik limitu finansowego	Zakres wartości dopuszczalnych	Zakres wartości dopuszczalnych	Wytycznik dopłaty świadczeń
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 17,5 mg	12 amp. - szt.	05906327187350		109,08	115,62	130,90	130,00			3,20
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 17,5 mg	4 amp. - szt.	05906327187343		392,69	416,25	449,74	449,74			7,99
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 17,5 mg	12 amp. - szt.	05906327187361		130,00	138,75	155,20	155,20			3,20
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 20 mg	4 amp. - szt.	05906327187374		456,12	483,48	509,90	509,90			8,96
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 25 mg	12 amp. - szt.	05906327187382		152,71	163,87	179,31	179,31			3,20
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 25 mg	4 amp. - szt.	05906327187315		521,59	555,00	589,34	589,34			10,24
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 30 mg	12 amp. - szt.	05906327187303		174,53	185,00	209,08	209,08			3,41
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 30 mg	4 amp. - szt.	05906327187297		654,48	693,75	725,49	725,49			13,90
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 7,5 mg	12 amp. - szt.	05906327187037		239,16	251,25	259,61	259,61			4,27
Meloxicam	Tuły, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 7,5 mg	4 amp. - szt.	05906327187030		781,92	828,84	869,38	869,38			15,26
Meloxicam	Elewar, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 20 mg / ml	1 amp. - szt. x 0,375 ml	05907626701852		261,79	277,50	298,35	298,35			5,32
Meloxicam	Elewar, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 20 mg / ml	4 amp. - szt. po 0,375 ml	05907626701869		195,48	207,21	225,93	225,93			3,84



Substancja czynna	Marka produktu / dawka	Zawartość substancji czynnych	Numer GTN lub inny kod identyfikacyjny produktu	Grupa farmakologiczna	Uśredniona cena netto	Cena brutto	Wysokość budżetu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją	Problem objęty refundacją	Wysokość dofinansowania
Mefenamatum	Blizocet, roztwór do wstrzykiwań w ampułach - 20 mg/ml	4 amp. - 100 mg	059101626701010		45,45	69,38	64,73			ryczałt	3,20
Coloepofonium	Cyclad, kaps. miękka, 50 mg	50 szt.	0591019910737463		237,60	251,86	271,44			ryczałt	3,20
Coloepofonium	Cyclad, kaps. miękka, 25 mg	50 szt.	0591019910737289		53,95	57,19	67,97			ryczałt	3,80
Coloepofonium	Cyclad, kaps. miękka, 10 mg	50 szt.	0591019910737357	17.1.1, lek przeciwwowłóknowe immunomodulujące - lek	119,72	120,55	135,93	135,99	Wcześniejsze zarejestrowane wskazania na doraźni wydalaniu	ryczałt	3,20
Coloepofonium	Equim, kaps. doraźne, 100 mg	50 szt.	0591019910946424	immunosupresyjne - inhibitory	237,60	251,86	271,44			ryczałt	3,20
Coloepofonium	Equim, kaps. doraźne, 25 mg	50 szt.	0591019910946426	immunosupresyjne - inhibitory	53,95	57,19	67,97			ryczałt	3,80
Coloepofonium	Equim, kaps. doraźne, 50 mg	50 szt.	0591019910946525	kolonympny - cyklosparyna do stosowania doustnego - tabletki	119,72	120,55	135,93	135,99	Wcześniejsze zarejestrowane wskazania na doraźni wydalaniu	ryczałt	3,20
Coloepofonium	Sandimmun Neoral, kaps. miękka, 10 mg	60 szt.	0591019910406111	stosowania doustnego - tabletki	46,72	49,53	57,22	12,62		ryczałt	27,60
Coloepofonium	Sandimmun Neoral, kaps. miękka, 30 mg	50 szt.	0591019910336814	farmakologiczne	245,05	259,71	279,29	271,96		ryczałt	10,63
Coloepofonium	Sandimmun Neoral, kaps. miękka, 25 mg	50 szt.	0591019910336816		61,19	64,86	76,24	67,97		ryczałt	11,47
Coloepofonium	Sandimmun Neoral, kaps. miękka, 50 mg	50 szt.	0591019910336715		127,38	129,51	144,89	135,99		ryczałt	12,26
Coloepofonium	Equim, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	059101991040424	17.1.2, lek przeciwwowłóknowe immunomodulujące - lek	266,37	284,47	305,20	309,50		ryczałt	3,20
Coloepofonium	Equim, roztwór doustny, 300 mg/ml	50 ml	059101991040679	lek	266,38	284,48	305,21	305,51	Wcześniejsze zarejestrowane wskazania na doraźni wydalaniu	ryczałt	3,20
Coloepofonium	Equim, roztwór doustny, 300 mg/ml	50 ml	0591019910946716	immunosupresyjne - inhibitory	277,02	293,64	314,67	314,67	Wcześniejsze zarejestrowane wskazania na doraźni wydalaniu	ryczałt	3,20
Coloepofonium	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	0591019910336913	kolonympny - cyklosparyna do stosowania doustnego - tabletki	307,30	323,74	346,77	344,67		ryczałt	35,20
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabletki doraźne, 50 mg	50 szt.	0591019910240814	17.1.1, lek przeciwwowłóknowe immunomodulujące - lek	67,00	71,26	76,70	89,72	Wcześniejsze zarejestrowane wskazania na doraźni wydalaniu	ryczałt	3,20



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. EMA, Charakterystyka 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: 19.07.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultominis> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016, <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
3. [Redacted]
4. EMA, Ultominis® (rawulizumab), Przegląd wiedzy na temat leku Ultominis® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, EMA/162681/2023m EMEA/H/C/004934, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ultominis-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ultominis-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 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-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r.> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
6. Materiały do obwieszczenia, Programy lekowe 2024-07, <https://www.gov.pl/attachment/1cc15303-0f3d-4ee3-8372-6e1b5c25d27c> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
7. BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
8. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, <https://stat.gov.pl/klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
9. Orphanet, Miastenia, <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/589?name=Mia%20stenia&mode=name> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Mytelase (ambenonię chlorkiem) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporzana. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgodny na refundację. AOTM/T, Nr: OT.4211.1.2023, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/005/RPT/OT\\_421.1.1.2023\\_Mytelase\\_30.03.2023\\_BIP\\_REDPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/RPT/OT_421.1.1.2023_Mytelase_30.03.2023_BIP_REDPTR.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
11. Kostera-Pruszczyk A, Rejdek K, Słowik A, Gierczyński 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/> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
12. Zajkowska A, Miastenia, Neurologia po Dyplomie, 2018/02, <https://podyplomie.pl/neurologia/29923,miastenia> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
13. Strugałska-Cynowska MH, Obraz kliniczny i diagnostyka immunologiczna miasteni i zespołu Lamberta-Eatona (przydatność przeciwciał przeciw AChR, titinie, MuSK i białkom kanału wapniowego uwalniania ACh), Kurs 9. Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/viewFile/20046/13749](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/viewFile/20046/13749) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
14. Fundacja SAVENTIC, Baza wiedzy, Choroby, Miastenia gravis, <https://www.fundacja-saventic.pl/baza-wiedzy/choroby/miastenia-gravis> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
15. Klimaszek D, Zespół cholinergiczny (ostry), 2022, Medycyna praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/816.ii.20.12> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
16. MGFA Clinical Classification, Klasyfikacja kliniczna miasteni według Myasthenia Gravis Foundation of America, <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
17. Wolfe GL, et al., Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology, 1999 Apr 22;52(7):1487-9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487, <https://www.myastheniagravis.org/mg-activities-of-daily-living-mg-adi-scale/> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
18. Clinical Review Report: Eculizumab (Soliris); Alexion Pharma Canada Corporation; Indication: Adult patients with generalized myasthenia gravis, appendix 3: Description and Appraisal of Outcome Measures; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367309/> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]

19. Regnault A, et al., Measuring Overall Severity of Myasthenia Gravis (MG): Evidence for the Added Value of the MG Symptoms PRO. *Neurol Ther.* 2023 May 11 (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40120-023-00464-x.pdf>), Erratum in: *Neurol Ther.* 2023 Jun 27. [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
20. Khetarpal A, et al., Coping with miastenia gravis, *Health and Wellness*, 2014/2, Chapter III, [http://www.neurocentrum.pl/dicten/wp-content/uploads/khetarpal\\_a2a.pdf](http://www.neurocentrum.pl/dicten/wp-content/uploads/khetarpal_a2a.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
21. Opuchlik A., Intensywna opieka w okresie przełomu miastenicznego, Kurs 9. Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eaton, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, [https://journals.wiamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/viewFile/20081/15734](https://journals.wiamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/viewFile/20081/15734) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
22. Kostera-Pruszczyk A, Postępowanie terapeutyczne w miasteni, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2013, 9(1): 11-13, [https://journals.wiamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/viewFile/34861/25430](https://journals.wiamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/viewFile/34861/25430) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
23. Ostrowska M, Miastenia, *Medycyna praktyczna, Neurologia, Dla pacjenta*, <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/130964,miastenia> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
24. Hehir MK, et al. Generalized Myasthenia Gravis Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):253-260.
25. Bubuioc AM, et al., The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life.* 2021;14(1):7-16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982252/pdf/JMedLife-14-7.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
26. Dresser L, et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021 May 21;10(11):2235, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196730/pdf/jcm-10-02235.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
27. Salari N, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2021; 19(1):316, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686543/pdf/12567\\_2021\\_Article\\_3163.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686543/pdf/12567_2021_Article_3163.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
28. McGrogan A, et al., The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-183.
29. Sobieszczuk E, et al., Myasthenia gravis in Poland: national healthcare database epidemiological study. *Neuroepidemiology.* 2021;35(1):62-69.
30. [Redacted]
31. Kozyna B., et al., Cecha leku i jej konsekwencje u chorych na miastenię gravis. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2021; 16, 3-4: 168-173; <https://www.termedia.pl/Cecha-leku-i-jej-konsekwencje-u-chorych-na-miastenie-gravis,4646361,0,0.html> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
32. Rozmilowska I, et al., Validity and reliability of the Polish version of myasthenia gravis - Quality of life questionnaire - 13 item. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jul-Aug;31(4):311-318. [https://journals.wiamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/view/61253](https://journals.wiamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/61253) [dostęp open access: 19.06.2024]
33. Díez Porras L, et al., Quality of Life in Myasthenia Gravis and Correlation of MG-QOL13 with Other Functional Scales. *J Clin Med.* 2022 Apr 14;11(8):2189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025772/pdf/jcm-11-02189.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
34. Landfeldt E, et al., Economic Costs of Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(7):715-728. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40273-020-00912-8.pdf> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
35. Yoder K., et al., The economic burden of myasthenia gravis: a survey of affected people and their families. Presented at: 2022 AANEM Annual Meeting; September 21-24; in Nashville, TN. Abstract in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8927679/pdf/rpubh-10-822909.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024]
36. Współpraca na rzecz społeczności z miastenią. Identyfikacja i adresowanie niezaspokojonych potrzeb osób chorujących na miastenię, luty 2022 r. UCB Biopharma SRL, 2022, <https://www.miastenia.com.pl/pdf/Wsp%C3%B3lpraca%20na%20rzecz%20spo%C3%B2lnoty%20z%20miasteni%C4%83.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
37. Wygart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoparazną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR). Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok

- 2023, [https://bipoid.sotm.gov.pl/assets/files/wykosz\\_tli/RAPORTY/2023/31\\_Vyvgart\\_reoptr.pdf](https://bipoid.sotm.gov.pl/assets/files/wykosz_tli/RAPORTY/2023/31_Vyvgart_reoptr.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
38. Neuro-QoI short form - fatigue - version 1.0, <https://oinc.org/67903-0> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
39. EAN, European Academy of Neurology, <https://www.ean.org/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
40. PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <https://ptneuro.pl/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
41. ABN, Association of British Neurologists, <https://www.theabn.org/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
42. SIGN, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
43. KCE, Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
44. NHMRC, National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
45. AAN, American Academy of Neurology, <https://www.aan.com/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
46. AANEM, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, <https://www.aanem.org/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
47. PNS, Peripheral Nerve Society, <https://www.pnsociety.com/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
48. TripDatabase, <https://www.tripdatabase.com/> [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
49. Pubmed, [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) [dostęp open access: 09.05.2024 r.]
50. Narayanaswami P, et al., International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122; <https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/280546,uzgodnione-wytyczne-miedzynarodowe-dotyczace-leczenia-miastenii> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
51. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF) 2023 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0871\\_52k\\_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0871_52k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
52. Cleathous S, et al., Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 30;16(1):457. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556940/pdf/13023\\_2021\\_Article\\_2064.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556940/pdf/13023_2021_Article_2064.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
53. AOTMiT, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://www.sotm.gov.pl> [dostęp open access: 13.05.2024]
54. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp open access: 13.05.2024]
55. CDA-AMC (Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada; dawny CADTH); dawny CADTH, <http://www.cadth.ca/> [dostęp open access: 13.05.2024]
56. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> [dostęp open access: 13.05.2024]
57. HAS (Haute Autorité de Santé), <https://www.has-sante.fr/> [dostęp open access: 13.05.2024]
58. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp open access: 13.05.2024]
59. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <https://www.nice.org.uk/> [dostęp open access: 13.05.2024]
60. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [dostęp open access: 13.05.2024]
61. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp open access: 13.05.2024]
62. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/> [dostęp open access: 13.05.2024]
63. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp open access: 13.05.2024]
64. NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, <https://www.ncpe.ie/> [dostęp open access: 13.05.2024]
65. NORD, National Organization for Rare Disorders, Last updated: January 10, 2022, <https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
66. UpToDate 2023, Bird JS, Literature review current through: Jun 2023, This topic last updated: May 08, 2023, Overview of the treatment of myasthenia gravis, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]

67. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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: 19.06.2024 r.]
68. 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).
69. Thomsen JLS, et al., Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020 Dec 23; 11:396382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793630/pdf/fneur-11-396382.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
70. EMA, „Guideline on clinical trials in small populations” 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/33361/2005, [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) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
71. Higgins JPT, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4, 2023. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
72. AOTMiT: Wykaz technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15.03.2023 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2023/2023%2003%2031%208P.423.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%208P.423.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf) [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
73. MZ: Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/fund-medyczny> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
74. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Soliris (ekulizumab); data ostatniej aktualizacji na stronie: 18.08.2023 r. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
75. FDA approved: <https://media.alexion.com/news-releases/news-release-details/ultominis-ravulizumab-cwvz-approved-us-adults-generalized> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
76. EMA: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultominis-ii-0026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultominis-ii-0026_en.pdf) [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
77. EU approved for Ultominis: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/ultominis-approved-in-eu-for-gmg.html> [dostęp open access: 24.05.2024 r.]
78. AWMWG Ultominis (gMG): <https://awtbc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultominis3/> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
79. CDA-AMC: Ultominis (gMG): <https://www.cdath.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0763Ultominis%20-%20Confidential%20Final%20CADOH-%20Recommendation%20August%202024%2C%202023%20revised.pdf> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
80. G-BA: Ultominis (gMG): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/>; [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21\\_Geltende-Fassung\\_Ravulizumab\\_D-878.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf) [dostęp open access: 13.05.24]
81. HAS: Ultominis gMG: HAS: Ultominis gMG: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3419442/fr/ultominis-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultominis-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag) [dostęp open access: 05.09.2023 r.]
82. NICE: Ultominis gMG: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ts10987> [dostęp open access: 13.05.2024]
83. Mestizon ChPL <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11679/characteristic> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
84. Predasol ChPL <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37364/characteristic> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
85. Imuran ChPL <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3048/characteristic> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
86. Advagraf ChPL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
87. Advagraf Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/69098,Advagraf-kapsulki-o-przedluzonym-uwalnianiu-twarde> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
88. Methofill ChPL <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30386/characteristic> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]

89. Equoral ChPL [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-06-21\\_equoral\\_csp\\_spc\\_2012.06.18.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-06-21_equoral_csp_spc_2012.06.18.pdf) [dostęp open access 13.05.2024 r.]
90. Endoxan <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/31330,Endoxan-drazetki> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
91. Endoxan (tabl. drżiowane, 50 mg) ChPL [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-03-25\\_v6\\_06.03.2013\\_endoxan\\_50\\_mg\\_g\\_spc\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_50_mg_g_spc_clean.pdf) [dostęp open access 13.05.2024 r.]
92. Medycyna praktyczna: Pirydostrymina (bromek pirydostryminy) (pyridostigmine bromide) <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=636> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
93. Medycyna praktyczna: Predesol; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=668> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
94. Medycyna praktyczna: Azetiopryna; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=98> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
95. EMA, ChPL dla mykofenolanu mofetylu (CellCept); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access 13.05.2024 r.]
96. Medycyna praktyczna Mykofenolan mofetylu; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=933> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
97. Privigen ChPL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access 13.05.2024 r.]
98. Rejestry produktów leczniczych: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp open access 13.05.2024 r.]
99. European Federation of Neurological Societies: <https://www.efns.net/> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
100. EFNS 2010; Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Meinls A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):893-902. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
101. EFNS/ENS 2014; Kerty E, Etais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):687-693. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12339> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
102. GIN - Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
103. PTCHNM – Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych <https://www.ptchnm.org.pl> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
104. New Zealand Guidelines Group, [www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/) [dostęp open access 09.05.2024 r.]
105. Kwestionariusz FACT Fatigue <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/fj/pages/fact-f.html> [dostęp open access 09.05.2024 r.]
106. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769–72.
107. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016;54:1015–22.
108. Gershon RC, Lai JS, Bode R, et al. Neuro-QOL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing. *Qual Life Res* 2012;21:475–86.
109. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R et al. Terminal Complement Inhibitor Rowliżumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022;1(3): DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100066>; Supplementary Appendix. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-023-00514-4> [dostęp open access 19.06.2024 r.]
110. Prof. A. Kostera-Pruszczyk o leczeniu pacjentów z miastenią: 2021. <https://www.cowzodrowiu.pl/aktualnosci/post/prof-a-kostera-pruszczyk-o-leczeniu-pacjentow-z-miastenia> [dostęp open access 19.06.2024 r.]
111. Wytyczne w zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych; <https://www.gov.pl/web/nck/e-book-wytyczne-w-zakresie-leczenia-krwia-i-jej-skladnikami-oraz-produktami-kwio-pochodnymi-w-podmiotach-leczniczych> [dostęp open access 19.06.2024 r.]
112. Sanders DB et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-25.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977114/pdf/NEUROLOGY2013689232.pdf> [dostęp open access 19.06.2024 r.].
113. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. *American journal of ophthalmology*. 2019; 203:99-103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744973/pdf/nihms-1328890.pdf> [dostęp open access 19.06.2024 r.].
114. Strugańska-Cynowska MH. Miastenia i zespoły miasteniczne: [https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia\\_zesp\\_miast.pdf](https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia_zesp_miast.pdf) [dostęp open access 19.06.2024 r.].
115. Rynek Zdrowia, 2023. Prof. Kołtan: potrzebujemy zmian poprawiających realny dostęp do refundowanych immunoglobulin: [https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Prof-Koltan-potrzebujemy-zmian-poprawiajacych-realny-dostep-do-refundowanych-immunoglobulin\\_248799,6.html](https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Prof-Koltan-potrzebujemy-zmian-poprawiajacych-realny-dostep-do-refundowanych-immunoglobulin_248799,6.html) [dostęp open access 19.06.2024 r.].
116. Leki z osocza ratują życie <https://www.rp.pl/zdrowie/art1157001-leki-z-osocza-ratuja-zycie> [dostęp open access 19.06.2024 r.].
117. Zarządzenie Nr 37/2024/D50Z Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecialistyczne wraz z załącznikami (z późniejszymi zmianami) [dostęp open access 24.05.2024 r.].
118. Centre for International Economics. The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis. Final report, 2013; [https://www.mgsq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE\\_Final\\_Report.pdf](https://www.mgsq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf) [dostęp open access 24.05.2024 r.].
119. Dewilde S, Philips G, Paci S, De Ruyck F, Tollensier NH, Janssen MF. People Diagnosed with Myasthenia Gravis have Lower health-related quality of life and Need More Medical and Caregiver Help in Comparison to the General Population: Analysis of Two Observational Studies. *Adv Ther*. 2023; Oct;40(10):4377-4394. doi: 10.1007/s12325-023-02604-z [dostęp open access 04.06.2024 r.].
120. Thomas GP, Saunders CL, Roland MO, Paddison CA. Informal carers' health-related quality of life and patient experience in primary care: evidence from 195,364 carers in England responding to a national survey. *BMC Fam Pract*. 2015;16:52. Published 2015 May 13. doi:10.1186/s12875-015-0277-y [dostęp open access 19.06.2024 r.].
121. Farrugia ME, Goodfellow JA. *Front Neurol* 2020; 11:1–16; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338347/pdf/fneur-11-00604.pdf> [dostęp open access 24.03.2024 r.].
122. Gursic M. Living with myasthenia gravis; <https://www.verywellhealth.com/myasthenia-gravis-coping-support-and-living-well-3189936> [dostęp open access 19.06.2024 r.].
123. Wyngart (efgartigimod alfa) Wniosek o objęcie refundacją leku Wyngart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0) Analiza weryfikacyjna; Nr: OT.423.1.33.2023; [https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2023/069/AWA/69\\_AWA\\_OT.423.1.33.2023\\_Wyngart\\_07.09.23\\_B\\_IP\\_READPTR.pdf](https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2023/069/AWA/69_AWA_OT.423.1.33.2023_Wyngart_07.09.23_B_IP_READPTR.pdf) [dostęp open access 19.06.2024 r.].
124. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neural Clin*. 2018 May;36(2):311-337; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890481/pdf/nihms-1043187.pdf> [dostęp open access 19.06.2024 r.].
125. Pismo OT.423.1.31.2024.3.DN dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Utomiris (ravulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. Warszawa, dn. 14 czerwca 2024 r. (Minimalne Wymagania).
126. ChPL Wyngart (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/wyngart-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wyngart-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 24.05.2024 r.].
127. ChPL MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 29.11.2023; [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 24.05.2024 r.].
128. CDA-AMC (dawny CADTH): Utomiris (gMG) – resubmission: <https://www.cdath.ca/ravulizumab-4> [dostęp open access: 14.06.2024 r.].
129. SMC: ravulizumab (Utomiris®) NHS Scotland: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-Advice/ravulizumab-utomiris-nonsub-smc2637/> [dostęp open access: 13.05.2024 r.].
130. Murai H., Utsugisawa K., Motomura M., Imai T., Uzawa A., Suzuki S. 2023 The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome; <https://doi.org/10.1111/cen3.12739>; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen3.12739> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]



131. De Bleeker, J. L., Remiche, G., Alonso-Jiménez, A., Van Parys, V., Bissay, V., Delstanche, S., & Obeys, K. G. (2024). Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta neurologica Belgica*, 10.1007/s13760-024-02552-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02552-7>; <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
132. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdóttir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirskow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol*. 2024 May;31(3):e16229. doi: 10.1111/ene.16229; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16229> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
133. Wiendl H, Abicht A, Chen A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmet K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Metzler N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Rückert JC, Schneider-Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Dec 26;16:17562864231213240. doi: 10.1177/17562864231213240.; Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord*. 2024 Apr 30;17:17562864241246400; <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17562864231213240> [dostęp open access: 13.05.2024 r.]
134. Sobierajski Tomasz. Zdrowotne i psychospołeczne aspekty życia osób z miastenią. Raport z badań. Warszawa, czerwiec 2023 r. [https://www.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2023/12/raport-miastenia\\_2023\\_web.pdf](https://www.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2023/12/raport-miastenia_2023_web.pdf) [dostęp open access: 19.06.2024 r.]
136. Wrons-Kutrzepa Alicja, Gołębiewska Klaudia, Macioch Tomasz, Niewada Maciej, Jakubiak Krzysztof (redakcja). Raport: „Liczymy się z miastenią”. Warszawa 2024. <https://www.medrowie.pl/wp-content/uploads/2024/05/rap-miastenia3-2024-www.pdf> [dostęp open access: 19.06.2024 r.]

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [8, 9, 12, 14].....	13
Tabela 2. Postacie miasteni [13].....	15
Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna według MGFA (ang. Myasthenia Gravis Foundation of America) [16].....	17
Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla MG.....	20
Tabela 6. Miastenia uogólniona [gMG].....	21
Tabela 7. Przeciwciała anty-AChR.....	22
Tabela 8. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0 wg danych NFZ.....	22
Tabela 9. Zestawienie danych epidemiologicznych dla Polski.....	23
Tabela 10. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	23
Tabela 11. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miasteni w latach 2019–2021 [11].....	26
Tabela 12. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miasteni w 2022 r. [136].....	27
Tabela 13. Orzeczenia ponowne lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miasteni w latach 2020–2021 [11].....	28
Tabela 14. Wpływ symptomów na codzienne czynności i jakość życia pacjentów z MG [11].....	29
Tabela 15. Utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością w klasyfikacji „inne zaburzenia neurologiczne”. Dane dla 2019 roku [37].....	32
Tabela 16. Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych z Raportu 2023 (Kostera-Pruszczyk 2023) [11].....	33
Tabela 17. Komentarze i perspektywa organizacji pacjentów/pacjentów chorujących na MG [11].....	34
Tabela 18. Terapie stosowane w leczeniu miasteni [11, 30, 31, 63, 66].....	35
Tabela 19. Czas wystąpienia efektu klinicznego dla niektórych z terapii MG [66].....	36
Tabela 20. Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów z MG (Kostera-Pruszczyk 2023) [11].....	38
Tabela 21. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych (WIM 2020) [111].....	40
Tabela 22. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG).....	41
Tabela 23. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultominis® (rawulizumab) [1].....	46
Tabela 24. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultominis® [1].....	47
Tabela 25. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [1].....	49
Tabela 26. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem [1].....	49
Tabela 27. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVg [1].....	49
Tabela 28. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultominis® 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1].....	50
Tabela 29. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultominis® 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1].....	51
Tabela 30. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultominis® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1].....	51
Tabela 31. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultominis® 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1].....	51
Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Ultominis® w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+.....	54
Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego 8.157 w leczeniu pacjentów z uogólnioną postacią miasteni [6].....	60
Tabela 34. Charakterystyka technologii alternatywnej: efgartigimod sifa (Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [126].....	64
Tabela 35. Charakterystyka technologii alternatywnej: rytuksymab (MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg, 300 mg) [127].....	65

Tabela 36. Charakterystyka technologii alternatywnej: bromek pirydostygminy (Mestinon, 60 mg tabletki drażowane) [83, 92]	68
Tabela 37. Charakterystyka technologii alternatywnej: prednizolon (Predasol, tabletki 3 mg, 10 mg, 20 mg) [84, 93]	69
Tabela 38. Charakterystyka technologii alternatywnej: immunoglobulina ludzka (Privigen, 100 mg/ml roztwór do infuzji) [97]	80
Tabela 39. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu pacjentów z gMG [10]	83
Tabela 40. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	83
Tabela 41. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)	90
Tabela 42. Skala MG-ADL [17, 18, 109]	98
Tabela 43. Skala QMG [18, 106, 109]	98
Tabela 44. Kwestionariusz MG-QoL15 [32, 107, 109] <sup>a</sup>	99
Tabela 45. Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigues [38, 108, 109]	99
Tabela 46. Skala Miastenia Gravis Composite (MGC) [10]	100
Tabela 47. Skala MG Symptoms PRO [19, 32]	100
Tabela 48. Kwestionariusz FACT-F [105]	101
Tabela 49. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [3] w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” (dostępny od 2024-04-01)	107
Tabela 50. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [3] w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G35.0, M33.0, M33.1, M33.2)	108
Tabela 51. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [11] we wskazaniu miastenia w ramach wykazu A1: leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę	109
Tabela 52. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w Polsce [3] w chorobach autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (np. miastenia) w ramach wykazu A1: leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę	111

## 12. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania miastenia (G70) według rodzaju udzielonych świadczeń w 2021 roku [11] .....	26
Wykres 2. Liczba dni absencji chorobowej oraz zaświadczeń lekarskich spowodowanej miastenią w latach 2017–2021 według ZUS [11] .....	27
Wykres 3. Strategia leczenia miasteni zgodnie z rekomendacją belgijskich ekspertów z 2024 r. [131] .....	103
Wykres 4. Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miasteni (AChR-Ab+, LFR4+ oraz Ab-) [131] .....	104
Wykres 5. Schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) [133] .....	103
Wykres 6. Algorytm leczenia uogólnionej postaci miasteni wg japońskich wytycznych z 2022 r. [130] .....	106
Rysunek 1. Mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej w populacji zdrowej i chorej na miastenię [12] .....	13
Rysunek 2. Ścieżka diagnostyczna w Polsce [11] .....	16
Rysunek 3. Średnia długość hospitalizacji u pacjentów z MG hospitalizowanych z powodu MG vs. z innych powodów w kategoriach wiekowych [11] .....	23