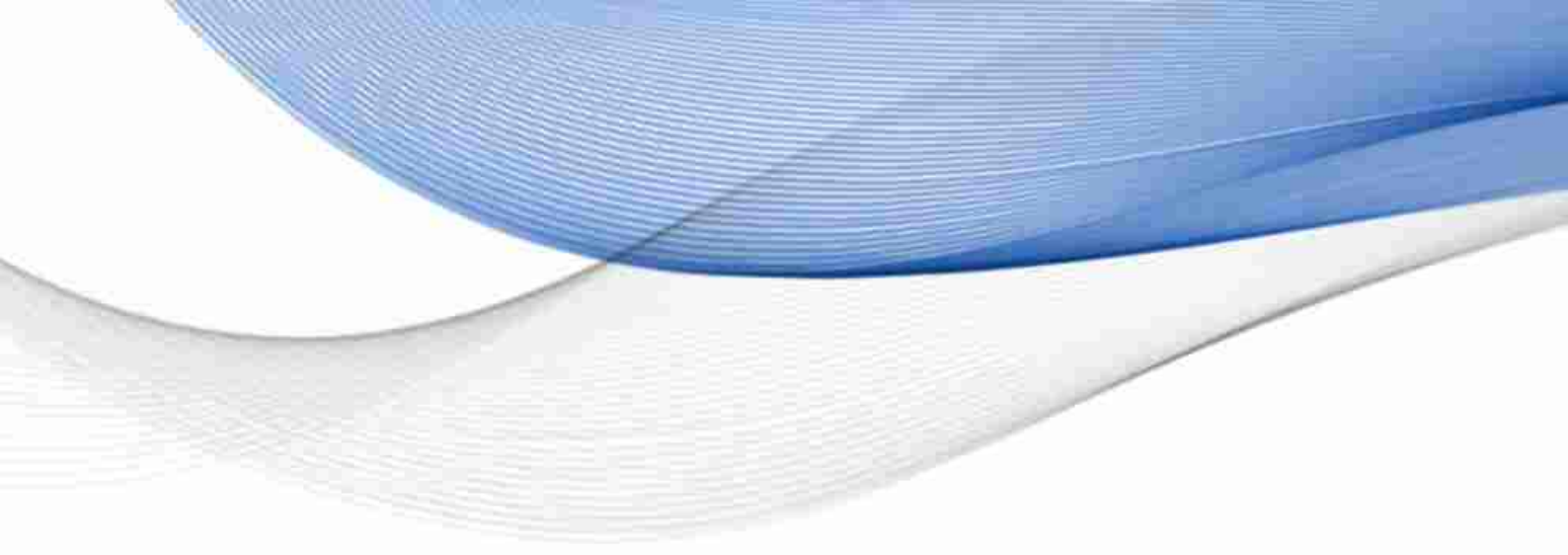




Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	17
1 Cel analizy klinicznej.....	18
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Dane epidemiologiczne	20
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	21
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	25
3.2 Strategie wyszukiwania badań	26
3.3 Selekcja informacji	27
3.4 Źródła danych.....	28
3.5 Ocena wiarygodności badań	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	29
3.7 Analiza statystyczna	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	31
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	31
4.1.1 Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem.....	31
4.1.2 Porównanie z placebo.....	33
4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych	38
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
4.2.1 Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem.....	41
4.2.2 Porównanie z placebo.....	43
4.2.2.1 Metody badań randomizowanych	45
4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	47
4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	47
4.2.2.4 Charakterystyka populacji.....	49
4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	50
4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	52
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	52
5 Ocena skuteczności.....	54
5.1 Zilukoplan vs efgartigimod.....	54
5.1.1 Skala MG-ADL.....	54
5.1.2 Skala MGC.....	55

5.1.3	Skala QMG	55
5.1.4	Skala MG-QOL-15r.....	55
5.2	Zilukoplan vs rawulizumab.....	55
5.2.1	Skala MG-ADL.....	56
5.2.2	Skala QMG	56
5.2.3	Skala MG-QOL-15r.....	56
5.2.4	Analiza pośrednia MAIC	56
5.3	Zilukoplan vs placebo.....	61
5.3.1	Wynik MG-ADL.....	62
5.3.2	Wynik QMG.....	66
5.3.3	Zmiana wyniku MGC	69
5.3.4	Zmiana wyniku MG-QoL 15r	70
5.3.5	Zmiana wyniku Neuro-QoL.....	71
5.3.6	Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe.....	72
5.3.7	Minimalne nasilenie objawów (MSE)	73
6	Ocena bezpieczeństwa	75
6.1	Zilukoplan vs efgartigimod.....	75
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	75
6.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	76
6.1.3	Ból głowy.....	76
6.1.4	Biegunka	77
6.2	Zilukoplan vs rawulizumab.....	77
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	78
6.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	78
6.2.3	Ból głowy.....	78
6.2.4	Biegunka	79
6.3	Zilukoplan vs placebo.....	80
6.3.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs)	81
6.3.2	Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs	82
6.3.3	TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs)	83
6.3.4	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs)	83
6.3.5	Zgony	84
6.3.6	Zdarzenia niepożądane (TEAEs)	85
6.3.7	Infekcje	90
6.3.8	Pozostałe punkty końcowe oraz farmakodynamika	91
7	Analiza efektywności praktycznej	93
8	Dodatkowe dowody naukowe - porównanie z placebo.....	94
8.1	Howard 2020	94
8.1.1	Analiza skuteczności	94

8.1.2	Analiza bezpieczeństwa.....	97
8.1.3	Podsumowanie i wnioski	98
8.2	RAISE-XT	98
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	106
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 106	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	106
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	107
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	107
10	Ograniczenia	109
11	Dyskusja.....	112
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	120
13	Wnioski	132
14	Aneks	134
14.1	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	134
14.2	Arkusz oceny wg skali Jadad.....	139
14.3	Arkusz oceny wg skali Cochrane.....	140
14.4	Skale	142
14.4.1	MG-ADL.....	142
14.4.2	QMG.....	142
14.4.3	MGC.....	142
14.4.4	MG-QoL-15r	142
14.4.5	Neuro-QoL	142
14.5	Spis badań włączonych	144
14.6	Spis badań wykluczonych	147
14.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	149
14.8	Refundowane technologie medyczne.....	155
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	174
	Spis rysunków.....	176
	Spis tabel	179
	Bibliografia	182

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AChR	receptor acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESS	efektywny rozmiar próby (ang. <i>effective sample size</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GCP	Dobra Praktyka Kliniczna (ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IVIg	dożylna immunoglobulina (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
LSM	średnia obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
MG	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>)
MG-ADL	ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis activities of daily living</i>)
MGC	złożona skala oceny miastonii (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i>)
MGFA	ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MG-QoL 15r	15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis quality of life 15-item revised</i>)
MSE	minimalne nasilenie objawów (ang. <i>minimal symptom expression</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność populacji
Neuro-QoL	skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. <i>Neurological Quality of Life</i> , w badaniu RAISE stosowano skalę dotyczącą zmęczenia (<i>Neuro-QoL Short Form Fatigue Scale</i>))
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NSIST	niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. <i>non-steroidal immunosuppressive therapy</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
PLEX	wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i>)
QMG	skala ilościowa oceny miastonii (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>)

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIAQ	kwestionariusz, w którym pacjenci oceniają poziom satysfakcji w zakresie samodzielnej iniekcji leku (ang. <i>Self-Injection Assessment Questionnaire</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
sRBC	krwinki czerwone pochodzące od owcy (ang. <i>sheep red blood cells</i>)
sTEAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>serious treatment emergent adverse events</i>)
svTEAEs	zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>severe treatment emergent adverse events</i>)
TEAEs	zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
trTEAEs	TEAEs związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related treatment emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZILU	zilukoplan

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (Gilhus 2024, De Bleecker 2024, GNS 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, **jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab (komparatory główne)**. Dodatkowo, z uwagi na projektowanie badań dla nowoczesnych terapii w leczeniu miastonii w porównaniu z placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), **jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta**. Zilukoplan będzie stosowany jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 8 lipca 2025 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub placebo (komparator dodatkowy) w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) oraz badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Zilukoplan vs efgartigimod/rawulizumab

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu. Porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem możliwe było na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - **Chen 2023 i Sacca 2023**. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem na podstawie analizy Wnioskodawcy.

Zilukoplan vs placebo

W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie RAISE (Howard 2023)**. Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono:

- **badanie randomizowane fazy II (Howard 2020)**, na podstawie którego wybrano dawkę zilukoplanu stosowaną w badaniu fazy III (wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na <20 chorych w grupie zilukoplanu);
- **badanie RAISE-XT** - przedłużona obserwacja chorych włączonych do badań RAISE i Howard 2020.

Do analizy klinicznej włączono również 3 opracowania wtórne - **Chen 2023, Sacca 2023 i Zhong 2024**, oraz 2 raporty HTA (**NICE 2024, CADTH 2025**), w których zawarto wyniki badania RAISE.

Wyniki

Zilukoplan vs efgartigimod

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną (Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns) lub **istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-ADL** niż stosowanie efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05);
- terapia zilukoplanem powodowała **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali MGC** niż terapia efgartigimodem (Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna w przypadku stosowania zilukoplanu i efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,16 pkt [95%CI: -2,36; 0,04], p=ns; Sacca 2023: MD=2,13 pkt [95%CI: -0,01; 4,27], p=ns);
- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla efgartigimodu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,34 pkt [95%CI: -2,1; 1,41], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i efgartigimodu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,08 [95%CI: 0,76; 5,56], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; EFG vs PLA: RR=0,93 [95%CI: 0,81; 1,1], p=ns; OR=0,67 [95%CI: 0,32; 1,39], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; EFG vs PLA: OR=0,54 [95%CI: 0,15; 1,93], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; EFG vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,68; 1,7], p=ns; OR=1,09 [95%CI: 0,58; 2,05], p=ns);
- wykazano **istotnie statystycznie większe częstości występowania biegunki** w przypadku stosowania zilukoplanu niż w przypadku stosowania efgartigimodu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=7,8 [95%CI: 1,4; 67,56], p<0,05; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=7,82 [95%CI: 1,44; 70,15], p<0,05);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z **istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki** niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona

dla efgartigimodu i placebo (RR=0,69 [95%CI: 0,26; 1,7], p=ns; OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,84], p=ns). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Zilukoplan vs rawulizumab

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-ADL (Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], p=ns; Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], p=ns);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna lub istotnie statystycznie lepsza w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], p<0,05; Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], p=ns);
- Stosowanie zilukoplanu było związane z istotnie statystycznie większą niż stosowanie rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,79 pkt [95%CI: -1,49; -0,1], p<0,05);

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i rawulizumabu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,39 [95%CI: 0,55; 3,45], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; RAW vs PLA: RR=1,0 [95%CI: 0,65; 1,5], p=ns; OR=1,00 [95%CI: 0,53; 1,87], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RAW vs PLA: OR=1,62 [95%CI: 0,76; 3,47], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RAW vs PLA: RR=0,73 [95%CI: 0,40; 1,30], p=ns; OR=0,96 [95%CI: 0,46; 2,00], p=ns);

- wykazano zbliżone częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu i rawulizumabu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=4,18 [95%CI: 0,82; 33,83], p=ns; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=4,2 [95%CI: 0,83; 34,77], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z **istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki** niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla rawulizumabu i placebo (RR=1,3 [95%CI: 0,59; 2,7], p=ns; OR=1,30 [95%CI: 0,55; 3,08], p=ns). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Zilukoplan vs placebo (komparator dodatkowy)

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastonią, na podstawie badania RAISE, wykazała **istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu** w zakresie następujących parametrów¹:

- skali MG-ADL:
 - zmiana wyniku MG-ADL była **istotnie statystycznie większa i klinicznie istotna w grupie chorych leczonych zilukoplanem**: LSM²=-2,09 pkt [95%CI: -3,24; -0,95], p=0,0004;
 - wyniki raportowane dla populacji zgodnej z protokołem wskazywały na **istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu**: LSM=- 2,35 pkt (SE=0,62) [95%CI: -3,56; -1,13], p<0,001;
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE zmiany wyników skali MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: -4,93 pkt [SE: 0,54] oraz -2,94 pkt [SE: 0,50] (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio -4,39 pkt oraz -2,30 w populacji całkowitej (Howard 2023));
 - u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu odnotowano ≥3 pkt. redukcję wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej** (73% vs 46%): OR=3,18 [95%CI: 1,66; 6,10], p=0,0005 (wynik na podstawie publikacji); RD=0,28 [95%CI: 0,14; 0,42], p<0,0001; NNT_{12 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8] (obliczenia własne);
 - **≥3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu** (78% vs 53%): OR= 3,08 [95%CI: 1,59; 5,95], p=0,0008; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,38], p=0,0004; NNT_{12 tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10];
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE odsetki chorych z ≥3 pkt. redukcją wyniku MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 73,7% i 46,8%) (Utsugisawa 2025);

¹ W przypadku, kiedy mowa o „zmianie” wyniku danego parametru chodzi o zmianę w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego.

² Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

- skali QMG:
 - zmiana wyniku QMG wskazała na istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu w zakresie ocenianego punktu końcowego (LSM=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], $p<0,0001$);
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE zmiany wyników skali QMG w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: -6,23 pkt [SE: 0,68] oraz -3,51 pkt [SE: 0,53] (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio -6,19 pkt oraz -3,25 w populacji całkowitej (Howard 2023));
 - istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo:
 - doświadczył ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej (58% vs 33%): OR=2,87 [95%CI: 1,52; 5,40], $p=0,0012$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,40], $p=0,0006$; NNT_{12 tyg.} = 4 [95%CI: 3; 10] (obliczenia własne);
 - doświadczył ≥ 5 pkt. redukcji wyniku QMG (62% vs 38%): OR=2,68 [95%CI: 1,45; 4,94], $p=0,002$; RD=0,24 [95%CI: 0,10; 0,39], $p=0,0006$; NNT_{12 tyg.} = 4 [95%CI: 3; 10];
 - doświadczył ≥ 3 pkt. redukcji wyniku QMG (77% vs 55%): OR=2,75 [95%CI: 1,43; 5,28], $p=0,002$; RD=0,22 [95%CI: 0,08; 0,36], $p=0,002$; NNT_{12 tyg.} = 5 [95%CI: 3; 12];
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE odsetki chorych z ≥ 5 pkt. redukcją wyniku QMG w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 57,1% i 34,4% (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio 62% oraz 38% w populacji całkowitej (Howard 2023));
- skali MGC:
 - zmiana wyniku MGC (tj. jego obniżenie) była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu (LSM=-8,62 pkt [95%CI: -10,22; -7,01]) w porównaniu z placebo (LSM=-5,42 pkt [95%CI: -6,98; -3,86]: LSM=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], $p=0,0023$;
- dla skali MG-QoL 15r:
 - zmiana wyniku MG-QoL 15r była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu: LSM=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], $p=0,0128$;
- dla skali Neuro-QoL:
 - redukcja wyniku Neuro-QoL w zakresie domeny dotyczącej zmęczenia (punkt końcowy dotyczący analizy eksploracyjnej) była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu niż w grupie placebo (MD=-3,61 [95%CI: -6,18; -1,05], $p=0,0060$) (Weiss 2024).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastonią, na podstawie badania RAISE wykazała, że:

- ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u porównywalnego odsetka chorych w grupie zilukoplanu i placebo (13% vs 15%): OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], $p=ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], $p=ns$; NNH_{12 tyg.} =na;

- porównywalny odsetek chorych w grupie zilukoplanu i placebo przerwał leczenie ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych (5% vs 2%): OR=2,10 [95%CI: 0,37; 11,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: - 0,03; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (33% vs 25%): OR=1,45 [95%CI: 0,75; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały z porównywalną częstością w grupie zilukoplanu i placebo (12% vs 13%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=- 0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- w obydwu grupach odnotowano jednakową liczbę zgonów (1% vs 1%): OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,63], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (77% vs 70%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na, w tym:
 - ze zbliżoną częstością występowały:
 - zasinienie w miejscu podania (16% vs 9%): OR=1,94 [95%CI: 0,77; 4,90], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - ból głowy (15% vs 16%): OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - pogorszenie miastonii (10% vs 9%): OR=1,17 [95%CI: 0,43; 3,19], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - ból w miejscu podania (9% vs 3%): OR=2,91 [95%CI: 0,74; 11,35], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - stłuczenie (8% vs 3%): OR=2,51 [95%CI: 0,63; 10,05], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - zakażenie dróg moczowych (8% vs 5%): OR=1,86 [95%CI: 0,52; 6,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - wzrost aktywności amylazy (6% vs 2%): OR=2,65 [95%CI: 0,50; 14,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - zapalenie nosogardzieli (6% vs 3%): OR=1,75 [95%CI: 0,40; 7,56], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - wysypka (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - wymioty (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - z większą częstością w grupie zilukoplanu występowała jedynie biegunka (10% vs 2%): OR=5,03 [95%CI: 1,05; 23,98], p=0,04; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=12 [95%CI: 6; 98] oraz wzrost aktywności lipazy, w przypadku którego istotność statystyczną osiągnięto jedynie w zakresie parametru bezwzględnego (8% vs 1%): OR=7,71 [95%CI: 0,93; 64,05], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}= 14 [95%CI: 7;122];
- występowanie infekcji odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach: (27% vs 18%): OR=1,64 [95%CI: 0,80; 3,38], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;

- o w tym najczęściej infekcji górnych dróg oddechowych (14% vs 7%): OR=2,22 [95%CI: 0,79; 6,20], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zilukoplan charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) (Utsugisawa 2025).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 5 opracowań wtórnych (Chen 2023, Sacca 2023, Zhong 2024, NICE 2024, CADTH 2025), w których zostały przedstawione wyniki badania bezpośrednio porównującego stosowanie zilukoplanu 0,3 mg/kg z placebo, jako terapii dodanej do leczenia standardowego. Wyniki te były spójne z prezentowanymi w niniejszej analizie.

Dodatkowe dowody naukowe

Wyniki badania Howard 2020, podobnie jak badania RAISE, wykazały istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność zilukoplanu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany wyniku QMG (-6,0 vs -3,2): LSM=-2,8 pkt (SEM=1,7), p=0,05). Zilukoplan okazał się również istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wszystkich ciągłych, drugorzędowych punktów końcowych tj. wyników: MG-ADL (-3,4 vs -1,1): LSM=-2,3 pkt (SEM=1,3), p=0,04, MG-QoL 15r (-5,9 vs -2,1): LSM=-3,7 pkt (SEM=2,4), p=0,06 i MGC (-7,4 vs -3,3): LSM=-4,1 pkt (SEM=2,2), p=0,04). Uwzględniając odsetki chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej (0 vs 20%, p=ns), odpowiednio w grupie zilukoplanu i placebo, jak i populację chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE), zdefiniowane jako wynik MG-ADL w zakresie 0-1 pkt (36% vs 13%), osiągnięto tendencję przemawiającą na korzyść stosowania zilukoplanu. Przeprowadzona w badaniu Howard 2020 analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach zilukoplanu w porównaniu z placebo (ZILU_{0,3mg/kg} vs PLA: 86% vs 80%).

W badaniu dotyczącym przedłużonej obserwacji chorych, którzy wzięli udział w badaniach Howard 2020 i RAISE (badanie RAISE-XT), zgodnie z danymi raportowanymi dla mediany czasu ekspozycji wynoszącej 1,2 roku (zakres 0,11-4,45), wyniki przedłużonej obserwacji potwierdziły trwałą skuteczność zilukoplanu w zakresie zmiany wyniku MG-ADL w 24. tygodniu badania vs *baseline*, która wynosiła LSM=-6,46 pkt [SE: 0,87] i LSM=-6,06 pkt [SE: 0,52] odpowiednio u chorych przyjmujących wcześniej placebo i zilukoplan. Omawiane korzyści wynikające ze stosowania zilukoplanu potwierdziły również odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt (wspomniany odsetek zwiększył się z 74,0% [*baseline*] do 87% pacjentów [60. tydzień badania RAISE-XT] u pacjentów leczonych wcześniej zilukoplanem oraz z 52% do 86% u chorych przyjmujących wcześniej placebo). Wraz z czasem trwania badania zwiększał się również odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE). Wspomniany odsetek chorych w grupie zilukoplanu wzrósł z 19% do 35% (*baseline* vs 60 tydz.), a w grupie wcześniej przyjmującej placebo z 8% do 39%. Analizy przeprowadzone dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) były spójne z tymi otrzymanymi w ramach wcześniejszej analizy kontrolnej - w 96. tygodniu średnia zmiana wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową badania randomizowanego wyniosła -6,33 (SE: 0,49) i -7,83 (SE: 0,60) odpowiednio dla chorych, którzy w badaniach randomizowanych otrzymywali zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg i placebo (Genge 2024b).

W badaniu RAISE-XT w 60. tygodniu odpowiednio 30% (n=18/60) i 22% (n=12/54) spośród chorych otrzymujących kortykosteroidy w grupie zilukoplanu i grupie placebo, zmniejszyło dawkę bądź odstawiło te leki (średnie zmniejszenie dawki: 14 mg i 16 mg; średnia [SD] zmiana vs *baseline* w wynikach skali MG-ADL: -5,00 [SD: 3,96] i -5,67 [SD: 6,89]; 12% (n=7/60) i 7% (n=4/54) chorych otrzymujących odpowiednio zilukoplan i placebo, miało zwiększoną dawkę kortykosteroidów (średni wzrost -12 mg w obu grupach) (Genge 2024, Boroojerdi 2024, Channa 2024). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Hewamadduma 2025, do 60. tygodnia 45,6% pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania RAISE i dla których dostępne były dane, zmniejszyło

dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów. Do 120. tygodnia 61,1% (n=33/54) chorych, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania randomizowanego, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów (średnia redukcja dawki o 15,5 mg). U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -6,55 pkt (SD=3,65). Spośród chorych leczonych niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSIST) na początku badania randomizowanego, do 120. tygodnia 29,8% (n=14/47) zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania ≥ 1 NSIST. U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -7,57 pkt (SD=4,69). Spośród wszystkich chorych do 120. tygodnia 9,3% (n=8/86) zwiększyło dawkę lub rozpoczęło przyjmowanie kortykosteroidów, 2,4% chorych (n=2/85) zwiększyło dawkę NSIST, wliczając w to jednego, który rozpoczął terapię nowym NSIST (Hewamadduma 2025).

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa badania RAISE-XT, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 1,2 (0,11–4,45) lat, zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 188 (94%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie objawów miastonii (n=52, 26%) i COVID-19 (n=49, 25%). Bóle głowy wystąpiły u 35 chorych (18%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 64 chorych (32%), natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu - u 57 chorych (29%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 67 chorych (34%), natomiast zdarzenia niepożądane powodujące trwale przerwanie leczenia - u 17 chorych (9%). Zgon wystąpił u 4 chorych (2%) - zatrzymanie krążenia u dwóch chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przypadkowy uraz głowy u 1 chorego w grupie ZILU 0,3/ZILU 0,3 oraz zgon z nieznaną przyczyną u 1 chorego w grupie PLA/ZILU 0,3, który miał poważne ryzyko sercowo-naczyniowe i ciężkie zapalenie płuc, które rozpoczęło się 2 dni wcześniej. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem. Do 120. tygodnia, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 2,2 (0,1–5,6) lat, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,0% (n=194/200) chorych. Dwoma najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były COVID-19 (35,5% [n=71/200] chorych) i pogorszenie miastonii (29,5% [n=59/200] chorych). Łącznie u 40,5% (n = 81/200) chorych raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Sześć ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 2,5% (n=5/200) chorych, uznano za związane z leczeniem (po jednym (0,5%) zdarzeniu zapalenia przelyku, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia [występującego po prawej wewnętrznej stronie uda, które nie jest zalecanym miejscem podania leku], ropnia jelita grubego i zapalenia tkanki łącznej u czterech chorych oraz zdarzenia bólu głowy i światłowstrętu u jednego chorego) (Hewamadduma 2025).

Na podstawie wyników badania RAISE-XT można wnioskować, że zilukoplan wykazuje trwałą, utrzymującą się do 120 tygodnia skuteczność w zakresie zmiany wyniku MG-ADL oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania. Stosowanie zilukoplanu związane jest także z redukcją dawki lub zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów u ponad połowy chorych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - u około jednej trzeciej chorych, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia. Dodatkowym atutem zilukoplanu jest także wysoka satysfakcja pacjentów z drogi podania leku.

Ocena efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w analizowanej populacji chorych z uogólnioną miastonią spełniających kryteria włączenia i wykluczenia.

Wnioski

Stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MGC w porównaniu do stosowania efgartigimodu.

Stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali QMG oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu.

Stosowanie zilukoplanu związane jest ze zwiększoną częstością występowania biegunki, jednak większość obserwowanych zdarzeń była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%).

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania klinicznego fazy 3, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu w porównaniu z placebo w populacji chorych z miastenią wskazują, że **stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej prowadzi do istotnie statystycznie większej oraz klinicznie istotnej poprawy w ocenie wyników podstawowych parametrów zaawansowania i kontroli choroby w porównaniu do placebo, stosowanego jako terapia dodana do leczenia standardowego.** Do wspomnianych wyników należą zmiany (pomiędzy 12. tygodniem terapii, a stanem początkowym) następujących parametrów: wyniku MG-ADL – zarówno w całkowitej populacji ocenianej w badaniu jak i jego subpopulacjach, wyniku QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL.

Profil bezpieczeństwa zilukoplanu był akceptowalny, a nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych było w zdecydowanej większości łagodne do umiarkowanego.

W ramach przedłużonej obserwacji chorych biorących udział w badaniu randomizowanym RAISE obserwowano dalszą poprawę wyników dotyczących skuteczności (m.in. w zakresie zmian wyników skal MG-ADL, QMG i MGC) po zakończeniu badania randomizowanego do 24 tygodnia po rozpoczęciu leczenia zilukoplanem, która następnie utrzymywała się do 120 tygodnia. Skuteczność leku u chorych przechodzących z grupy placebo na leczenie zilukoplanem obserwowano już po tygodniu stosowania leku. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa leku. Długoterminowy profil bezpieczeństwa zilukoplanu był akceptowalny. Dodatkową korzystną cechą ocenianego leku pozostaje możliwość zmniejszenia dawki lub odstawienia jednocześnie stosowanej terapii immunosupresyjnej, w tym terapii kortykosteroidami bądź niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi, przy zachowaniu utrzymującej się skuteczności leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można więc stwierdzić, że zilukoplan pozostaje skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, służącą do leczenia uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. Ponadto jego dużą zaletą jest fakt, iż jest to pierwsza dostępna terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastenią mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory nie jest zmuszony do wizyt w szpitalu w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Możliwość samodzielnego podania leku w warunkach domowych ma ogromne znaczenie dla pacjentów, ale jest także istotne z perspektywy organizacji pracy danego ośrodka realizującego program lekowy. Podanie zilukoplanu za pomocą ampułko-strzykawki okazało się być bezpieczne i skuteczne dla użytkowników. Możliwość samodzielnego podawania leku w warunkach domowych zmniejsza ingerencję w życie pacjentów i zwiększa ich niezależność. Podczas badania użyteczności walidacyjnej nie odkryto żadnych nowych błędów w stosowaniu (Domanska 2024). Co więcej, spośród chorych zmieniających terapię inhibitorami dopełniacza stosowanymi dożylnie na zilukoplan podawany podskórnie, po 12 tygodniach od zmiany zdecydowana większość chorych (77%) preferowała podskórne podanie zilukoplanu niż wcześniej stosowaną terapię dożylną (Freimer 2025).

Wprowadzenie finansowania zilukoplanu umożliwi dorosłym chorym z miastenią uogólnioną z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne we Francji (HAS 2024), Holandii (ZN 2024) i Kanadzie (CADTH 2025b), a także została uwzględniona w najnowszych niemieckich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastonii (GNS 2024). Zilukoplan dzięki swojej budowie oraz podwójnemu mechanizmowi działania, wpływa na hamowanie kluczowych szlaków leżących u podstaw patofizjologii uogólnionej miastonii, wpływając tym samym na proces uszkodzania połączeń nerwowo-mięśniowych. Jego działanie przekłada się na szybkie i utrzymujące się w czasie korzyści

dla zdrowia i życia chorego, zapobiegając jednocześnie dalszemu postępowi tej przewlekłej, nieprzewidywalnej choroby autoimmunologicznej oraz związanych z nią obciążeń zarówno fizycznych i psychicznych, jak i finansowych.

Dostęp do terapii zilukoplanem wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcjonowania chorych obciążonych zmiennymi i nieprzewidywalnymi objawami miastonii, a także poszerzy ograniczone możliwości celowanego leczenia miastonii, umożliwiając tym samym zindywidualizowanie terapii każdego pacjenta.

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia wszystkich zarejestrowanych 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 (Raport Miastenia 2024).

Refundacja zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich w Polsce.

Słowa kluczowe

zilukoplan, miastenia, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*, AChR).

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (Gilhus 2024, De Bleecker 2024, GNS 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, **jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab (komparatory główne)**. Dodatkowo, z uwagi na projektowanie badań dla nowoczesnych terapii w leczeniu miastonii w porównaniu z placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), **jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta**. Zilukoplan będzie stosowany jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Zilbrysq).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Zilbrysq). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (Zilbrysq®) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
Interwencja (I)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Zilbrysq) (ok. 0,3 mg/kg) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Komparatory (C)	- komparatory główne: efgartigimod, rawulizumab (w terapii dodanej do leczenia standardowego); - komparator dodatkowy: leczenie standardowe (SoC) (placebo dodawane do leczenia standardowego)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: - zmiana wyniku MG-ADL - pierwszorzędowy punkt końcowy; - zmiana wyników QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL; - odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL oraz ≥ 2 pkt. redukcja wyniku MG-ADL (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa); - odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 5 pkt. redukcja wyniku QMG oraz ≥ 3 pkt. redukcja wyniku QMG (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa); - odsetek chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe; - odsetek chorych doświadczających objawów o minimalnym nasileniu. Ocena bezpieczeństwa: - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>serious treatment emergent adverse events</i>, sTEAEs); - przerwanie leczenia ze względu na TEAEs; - TEAEs związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related, treatment emergent adverse events</i>, trTEAEs) - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>severe treatment emergent adverse events</i>, svTEAEs) - zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAEs); - zgony; - infekcje.
Typ badań (S)	efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną;

Kryterium	Charakterystyka
	• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Dane epidemiologiczne

Miastenia jest chorobą rzadką. Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność - 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość występowania miastonii z autooprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych (Szczeklik 2023).

Wyniki opublikowanych badań epidemiologicznych wskazują, że na miastenię choruje 7,8-20/100 000, z dwoma szczytami zachorowań: między 20. a 30 r.ż. u kobiet i po 60. r.ż. u mężczyzn. Przewaga nowych zachorowań u kobiet utrzymuje się do około 50. r.ż., następnie zaznacza się wyraźna przewaga zachorowań u mężczyzn. MG rozpoczynająca się do 50. r.ż. nazywana jest MG o wczesnym początku, po 50. r.ż. zaś - o późnym początku (Kostera-Pruszczyk 2023).

Szacunki z 2010 r. wskazują, że roczna zapadalność na MG waha się w granicach 1,7-21,3 pacjentów na milion osób na świecie (dane uzyskane z badań przeprowadzonych w latach 1950-2007) (Carr 2010). Globalna częstość występowania MG szacowana w latach 2009-2011, wynosi - 40-180 pacjentów na milion osób (Gilhus 2015, Carr 2010). Dowody z badań populacyjnych sugerują, że zapadalność na MG i wskaźniki chorobowości wzrosły z biegiem czasu (Murai 2011, Phillips 2003). Wzrost szacunkowej liczby pacjentów z MG może wynikać z takich czynników, jak poprawa świadomości choroby i możliwości diagnostycznych, starzenie się populacji, zmniejszenie śmiertelności i przedłużenie przeżycia MG (Gilhus 2015, Carr 2010, Furlan 2016).

Zachorowania na MG w wieku dziecięcym są rzadkie, stanowią mniej niż 10% nowych rozpoznań MG. Miastenia dziecięca staje się jednak dla wielu pacjentów **chorobą towarzyszącą im całe życie**. Miastenia objawowa (wymagająca leczenia) dotyczy około **dziewięciu tysięcy chorych w Polsce oraz ich rodzin** (Kostera-Pruszczyk 2023, Raport Miastenia 2023, Stelmach 2022).

Miastenia może zacząć się w każdym wieku, są przypadki miastonii wrodzonej u dzieci, wywołanej uwarunkowanymi genetycznie zaburzeniami w budowie receptorów mięśni. Najczęściej jednak mówimy o podłożu autoimmunologicznym indukowanym uwarunkowaniami środowiskowymi, m.in. ekspozycją na zanieczyszczenia i inne bliżej nieokreślone czynniki (Stelmach 2020b).

Zgodnie z pierwszym przeprowadzonym w Polsce badaniem epidemiologicznym dotyczącym miastonii opartym na bazie danych ochrony zdrowia i obejmującym ponad 38 milionów osób, w 2018 r. odnotowano 905 nowych użytkowników pirydostygminy lub ambenonium, co powoduje, że na dzień 01.01.2019 r. współczynnik zachorowalności na MG oszacowano na 2,36/100 000 mieszkańców [95%CI: 2,20;2,51], 2,54 u kobiet [95%CI: 2,32; 2,76] i 2,16 u mężczyzn [95%CI: 1,95; 2,37]. Obserwowano niskie wskaźniki zapadalności dla mężczyzn do 50. roku życia i kobiet do 60. roku życia (z niewielkim szczytem u kobiet między 20. a 29. rokiem życia) oraz gwałtowny wzrost zapadalności dla obu płci po 60. roku życia. Średni wiek

zachorowania w 2018 r. wyniósł 61,37 lat [95%CI: 60,21; 62,52], 59,17 u kobiet [95%CI: 57,5; 60,85] i 64,12 lat u mężczyzn [95%CI: 62,63; 65,62], $p < 0,001$ (Kostera-Pruszczyk 2023, Sobieszczuk 2021).

Na dzień 01.01.2019 r. w Polsce było **8 702 chorych z miastenią** (5 414 kobiet i 3 288 mężczyzn). Współczynnik chorobowości wyniósł 22,65 na 100 000 mieszkańców [95%CI: 22,18; 23,13], 27,30 dla kobiet [95%CI: 26,56; 28,03] i 17,69 dla mężczyzn [95%CI: 17,09; 18,30], $p < 0,001$. Średni wiek wszystkich pacjentów z MG wyniósł 61,05 lat [95%CI: 60,70; 61,41], 58,54 lat dla kobiet [95%CI: 58,08; 59,01] i 65,13 lat dla mężczyzn [95%CI: 64,62; 65,64], $p < 0,001$ (Kostera-Pruszczyk 2023, Sobieszczuk 2021). U kobiet notowano stały wzrost częstości występowania objawowej MG od 1. dekadzie życia aż do 80.-89. r.ż. U mężczyzn wzrost chorobowości pojawił się w 6. dekadzie życia. Najwyższą chorobowość zaobserwowano w grupie wiekowej 80-89 lat: 59,65/100 000 u kobiet i 96,25/100 000 u mężczyzn, potwierdzając obserwowany w innych populacjach wyraźny wzrost liczby zachorowań po 50. r.ż., nazywany czasem „epidemią” miastonii o późnym początku (Kostera-Pruszczyk 2023).

W ostatnich latach odnotowuje się wzrost zarówno zapadalności, jak i rozpowszechnienia miastonii w Polsce (Raport Miastenia 2024).

Według danych NFZ, w 2022 roku liczba chorych na miastenię wynosiła w Polsce **9 445**, w tym 5 786 kobiet oraz 3 659 mężczyzn (stosunek M:K = 1:1,58). Średni wiek pacjentów, w którym rozpoznawana jest miastenia, wynosi 59,2 lat u kobiet i 64,1 u mężczyzn. Jednak około 56,1 proc. kobiet oraz 51,3 proc. mężczyzn z miastenią stanowią osoby w wieku produkcyjnym (18-59 lat dla kobiet i 18-65 lat dla mężczyzn) (Raport Miastenia 2024).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zilukoplan (Zilbryq®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu uogólnionej miastonii.

Aktualnie w Polsce w leczeniu miastonii w ramach katalogu A1 refundowane są:

- bromek pirydostygminy (inhibitory acetylocholinoesterazy; 188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy),
- azatiopryna (140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna),
- prednizon (preparat Predasol; 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon),
- prednizon (preparaty Esotkaleno i Medoxa; 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon) (Obwieszczenie MZ).

W miastonii jako wskazaniu pozarejestrycyjnym refundowane są także:

- prednizon (preparat Encorton; 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon),
- mykofenolan mofetylu (134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne),

- takrolimus (139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus),
- cyklosporyna (137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne),
- cyklofosfamid (117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid)
- metotreksat (120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego) (Obwieszczenie MZ).

Leczenie immunoglobulinami dostępne jest 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, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2). W ramach programu dostępne są immunoglobuliny z grup limitowych 1066.0, Immunoglobulinum humanum i 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum (Obwieszczenie MZ).

Plazmafereza lecznicza finansowana jest w ramach katalogu świadczeń do sumowania (5.53.01.0000938). W 2023 roku procedurę wykonano u 900 pacjentów niezależnie od wskazania (Statystyki NFZ plazmafereza).

Efgartigimod i rytuksymab refundowane są od 1 kwietnia 2024, natomiast rawulizumab - od 1 stycznia 2025, w ramach programu lekowego B.157 - leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0) (Obwieszczenie MZ). Główne kryteria włączenia do leczenia rytuksymabem, efgartigimodem i rawulizumabem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Główne kryteria włączenia do leczenia efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem w ramach programu lekowego B.157.

Rytuksymab	Efgartigimod, rawulizumab
wiek: 18 lat i powyżej	
rozpoznanie miastonii uogólnionej (<i>myasthenia gravis</i> , MG), według <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> (MGFA): klasa II, III lub IV	
całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5 ; minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych	
1) w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, 2) w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne	1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie: 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, b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków

Rytuksymab	Efgartigimod, rawulizumab
funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego.	immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem/rawulizumabem.

W Polsce w leczeniu miastonii nie są refundowane m.in.:

- bortezomib,
- ekulizumab (Obwieszczenie MZ).

Refundowane technologie medyczne dostępne w refundacji aptecznej oraz w programach lekowych przedstawiono szczegółowo w aneksie 14.8.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub z placebo (dodane do terapii standardowej; komparator dodatkowy). Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR);

Interwencja:

- zilukoplan (Zilbrysq®) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Zilbrysq) (ok. 0,3 mg/kg) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC);

Komparatory:

- efgartigimod w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Vyvgart) (10 mg/kg co tydzień przez 4 tygodnie), w terapii dodanej do leczenia standardowego (**komparator główny**);
- rawulizumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Ultomiris) (dawka nasycająca 2400, 2700 lub 3000 mg w zależności od masy ciała oraz dawka podtrzymująca 3000, 3300 lub 3600 mg w zależności od masy ciała co 8 tygodni po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej), w terapii dodanej do leczenia standardowego (**komparator główny**);
- placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (**komparator dodatkowy**);

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- zmianę wyniku MG-ADL - pierwszorzędowy punkt końcowy;
- zmianę wyników QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL;
- odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL oraz ≥ 2 pkt. redukcja wyniku MG-ADL (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa);
- odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 5 pkt. redukcja wyniku QMG oraz ≥ 3 pkt. redukcja wyniku QMG (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa);
- odsetek chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe;
- odsetek chorych doświadczających objawów o minimalnym nasileniu.

Ocena bezpieczeństwa:

- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *serious treatment emergent adverse events*, sTEAEs);
- przerwanie leczenia ze względu na TEAEs;
- TEAEs związane z leczeniem (ang. *treatment-related, treatment emergent adverse events*, trTEAEs)
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. *severe treatment emergent adverse events*, svTEAEs)
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs);
- zgony;
- infekcje.

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie zilukoplanu w analizowanej populacji chorych. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo zilukoplanu w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji,

- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Azji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników;
- brak publikacji pełnotekstowej;
- badania kliniczne, w których oceniano mniej niż 20 chorych w jednej grupie.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 8 lipca 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub z placebo (komparator dodatkowy), oraz badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Strategie wyszukiwania badań dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	17 781
#2	myasthenia	22 763
#3	#1 OR #2	23 366
#4	"zilucoplan"[Supplementary Concept]	11
#5	zilucoplan	52
#6	#4 OR #5	52
#7	#3 AND #6	37

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'myasthenia gravis'/exp	32 238
#2	myasthenia	37 307
#3	#1 OR #2	37 307
#4	'zilucoplan'/exp	240
#5	zilucoplan	244
#6	#4 OR #5	244
#7	#3 AND #6	148

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	382
#2	myasthenia	1 177
#3	#1 OR #2	1 188
#4	zilucoplan	54
#5	#3 AND #4	37

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Myasthenia Gravis EXPLODE ALL TREES	16
#2	myasthenia	33
#3	#1 OR #2	34
#4	zilucoplan	0
#5	#3 AND #4	0

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla zilukoplanu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 8 lipca 2025 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 8 lipca 2025 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 8 lipca 2025 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 8 lipca 2025 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 8 lipca 2025 r. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWTTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 14.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,

- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.2.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W niektórych badaniach włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR) bądź HR (ang. *hazard ratio*).

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji.

W przypadku ciągłych punktów końcowych uwzględniano raportowane w publikacjach wartości średnich, obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub placebo (komparator dodatkowy) w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 8 lipca 2025 r.

Strategie wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2.

4.1.1 Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 5 publikacji, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 2 publikacje, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6).

Ostatecznie do przeglądu, w zakresie porównania z efgartigimodem i rawulizumabem, włączono 2 metaanalizy sieciowe - Chen 2023 i Sacca 2023.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.1.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.4 i 14.6.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę włączonych do przeglądu opracowań wtórnych.

Wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 5.1, 5.2, 6.1 i 6.2.

Tab. 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Chen 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastonią (metaanaliza sieciowa)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią MGFA II-V	Przeciwciała monoklonalne podawane dożylnie lub podskórnie, w tym zilukoplan, efgartigimod, rawulizumab Komparator: placebo	Badania RCT	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgony.
Sacca 2023	Ocena skuteczności innowacyjnych terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (metaanaliza sieciowa)	Chorzy z uogólnioną miastonią	Terapie innowacyjne, w tym zilukoplan, efgartigimod, rawulizumab Komparator: placebo	Badania RCT	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r.

Tab. 8. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisanie etapy selekcji badań	Włączone badania			
			Łącznie	ZILU	EFG	RTX
Chen 2023	PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov z datą odcięcia 1 czerwca 2023	Tak/tak/tak	13 badań RCT	RAISE (Howard 2023)	ADAPT (Howard 2021) Howard 2019	BeatMG (Nowak 2022) RINOMAX (Piehl 2022)
Sacca 2023	PubMed, the Cochrane Library, konferencje międzynarodowe the American Academy of Neurology, European Academy of Neurology i Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (lata 1995-2022) z datą odcięcia do 31 grudnia 2023 r.	Podane słowa kluczowe/tak/tak	7 badań RCT	RAISE (Howard 2023)	ADAPT (Howard 2021)	BeatMG (Nowak 2022) RINOMAX (Piehl 2022)

4.1.2 Porównanie z placebo

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania zilukoplanu w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano publikacje jedynie w języku polskim lub angielskim.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 7 publikacji, spośród których 4 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo 2 publikacje, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Ostatecznie do przeglądu włączono **3 opracowania wtórne - Chen 2023, Sacca 2023 i Zhong 2024, oraz 2 raporty HTA (NICE 2024, CADTH 2025)**, w których zawarto wyniki badania RAISE, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego dorosłych chorych z uogólnioną miastonią oraz z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał AChR.

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.4 i 14.6.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych.

Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Chen 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (metaanaliza sieciowa)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią MGFA II-V	Przeciwciała monoklonalne podawane dożylnie lub podskórnie, w tym zilukoplan Komparator: placebo	Badania RCT	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgony.
Sacca 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa innowacyjnych terapii w leczeniu uogólnionej miastonii	Chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie innowacyjne, w tym zilukoplan Komparator: placebo	Badania RCT	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r.
Zhong 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa innowacyjnych terapii w leczeniu uogólnionej miastonii	Chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie innowacyjne, w tym zilukoplan Komparator: placebo	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo w języku angielskim	• skala QMG.
NICE 2024	Raport HTA dotyczący zilukoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie w leczeniu miastonii, w tym zilukoplan Komparator: pozostałe terapie	Badania RCT, nierandomizowane, jednoramienne	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
CADTH 2025	Raport HTA dotyczący zilukoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią	Terapie w leczeniu miastonii, w tym zilukoplan Komparator: pozostałe terapie	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano

Tab. 10. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/ opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Chen 2023	PubMed, Embase, Cochrane Library, and clinicaltrials.govz datą odcięcia 1 czerwca 2023	Tak/tak/tak	13 badań RCT, w tym badanie RAISE	<u>ZILU 0,3 mg/kg vs PLA (na podstawie RAISE):</u> - zmiana wyniku skali MG-ADL: MD=-2,1 pkt [95%CI: -2,5; -1,7], p<0,05; - zmiana wyniku skali QMG: MD=-2,9 pkt [95%CI: -3,4; -2,5], p<0,05; - zmiana wyniku skali MGC: MD=-3,2 pkt [95%CI: -3,9; -2,5], p<0,05; - zmiana wyniku skali MG-QoL-15r: MD=-2,5 pkt [95%CI: -3,2; -1,8], p<0,05; - zdarzenia niepożądane: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; - ból głowy: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; - biegunka: RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05.	Zgodnie z wnioskami autorów rozanoliksyzumab i batoklimab mogą stanowić terapie najskuteczniejsze w leczeniu uogólnionej miastonii, jednak stosowanie rozanoliksyzumabu związane było z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Autorzy nie przedstawili wniosków specyficznych dla zilukoplanu.
Sacca 2023	PubMed, the Cochrane Library, American Academy	Tak/tak/tak	7 badań w tym badanie RAISE	<u>ZILU 0,3 mg/kg vs PLA (na podstawie RAISE):</u>	Analizowane inhibitory dopetniacza i leki blokujące noworodkowy

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/ opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	of Neurology, European Academy of Neurology, Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) International Conference on Myasthenia and Related Disorders abstracts z data odcięcia 31 grudnia 2022 r.			- zmiana wyniku skali MG-ADL: MD=- 2,12 pkt [95%CI: -3,27; -0,97], p<0,05; - zmiana wyniku skali QMG: MD=-3,07 pkt [95%CI: - 3,42; -1,78], p<0,05; - zmiana wyniku skali MGC: MD=-3,24 pkt [95%CI: - 5,24; -1,16], p<0,05; - zmiana wyniku skali MG-QoL-15: MD=-0,34 pkt [95%CI: -0,64; -0,05], p<0,05.	receptor fragmentu Fc immunoglobulin są skuteczne w leczeniu miastonii.
Zhong 2024	PubMed, Web of Science, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i ClinicalTrials.gov z data odcięcia 20 stycznia 2024 r.	Tak/tak/tak	12 badań RCT, w tym badanie RAISE	<u>ZILU 0,3 mg/kg vs PLA (na podstawie RAISE):</u> - zmiana wyniku skali QMG po 1 tyg.: MD=-3,80 pkt [SD: 3,6] vs MD=-1,60 pkt [SD: 3,4], p<0,05; - zmiana wyniku skali QMG po 4 tyg.: MD=-5,70 pkt [SD: 4,5] vs MD=-2,80 pkt [SD: 4,8], p<0,05; - zmiana wyniku skali QMG - najlepsza odpowiedź: MD=-6,20 pkt [SD: 7,6] vs MD=-3,30 pkt [SD: 5,1], p<0,05.	Pomimo różnic w zakresie podtypu miastonii w poszczególnych badaniach, inhibitory receptora Fc, takie jak efgartigimod, rozanoliksizumab i batoklimab, wykazały największą skuteczność w zakresie wyników skali QMG w porównaniu z inhibitorami dopełniacza i inhibitorami komórek B. Autorzy nie przedstawili wniosków specyficznych dla zilukoplanu.
NICE 2024	MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, EudraCT z datą	Tak (brak dostępu do załącznika)/tak/tak	Badania RAISE i RAISE-XT	<u>ZILU 0,3 mg/kg vs PLA (na podstawie RAISE), główne wyniki:</u> zmiana wyniku skali MG-ADL: MD=-2,03 pkt [95%CI: -0,89; -3,16], p<0,05;	Stosowanie zilukoplanu związane jest ze znaczną poprawą objawów aktywności choroby i jakości życia, mierzonych

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/ opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	odcięcia 25 września 2023 r.			- zmiana wyniku skali QMG: MD=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], p<0,05; - zmiana wyniku skali MGC: MD=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], p<0,05; - zmiana wyniku skali MG-QoL-15r: MD=-2,29 pkt [95%CI: bd], p<0,05; - zdarzenia niepożądane: 76,7% vs 70,5%; - ciężkie zdarzenia niepożądane: 12,8% vs 14,8%; - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu: 11,6% vs 12,5%; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: 32,6% vs 25,0%.	za pomocą skal MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15r, przy szybkim początku działania. Leczenie zilukoplanem wiązało się z korzystnym profilem bezpieczeństwa i było dobrze tolerowane przez uczestników badania RAISE.
CADTH 2025	Bd	Bd	Badania RAISE i RAISE-XT	ZILU 0,3 mg/kg vs PLA (na podstawie RAISE), główne wyniki: - zmiana wyniku skali MG-ADL: MD=-2,09 pkt [95%CI: -3,24; -0,95], p<0,05; - zmiana wyniku skali QMG: MD=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], p<0,05; - zmiana wyniku skali MGC: MD=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], p<0,05; - zmiana wyniku skali MG-QoL-15r: MD=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], p<0,05; - zdarzenia niepożądane: 76,7% vs 70,5%; - ciężkie zdarzenia niepożądane: 12,8% vs 14,8%; - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: 4,7% vs 2,3%; - zgony: 1,2% vs 1,1%.	Stosowanie zilukoplanu związane jest ze znaczną poprawą objawów aktywności choroby i jakości życia, mierzonych za pomocą skal MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL 15r w 12 tygodniu w porównaniu do stosowania placebo.

4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Jakość opracowania wtórnego Chen 2023 została oceniona jako umiarkowana z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Opracowania Sacca 2023 i Zhong 2024 oraz raporty NICE 2024 i CADTH 2025 charakteryzowały się krytycznie niską jakością, z uwagi na błędy w kilku domenach krytycznych skali AMSTAR 2 – brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (w 3 badaniach) oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Chen 2023	Sacca 2023	Zhong 2024	NICE 2024	CADTH 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Brak danych	Nie	Brak danych	Brak danych
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Brak danych	Tak	Brak danych	Brak danych	Brak danych
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Chen 2023	Sacca 2023	Zhong 2024	NICE 2024	CADTH 2025
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Ogólna ocena	Umiarkowana	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

4.2.1 Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

Spśród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu. Porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem możliwe było na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - **Chen 2023 i Sacca 2023**.

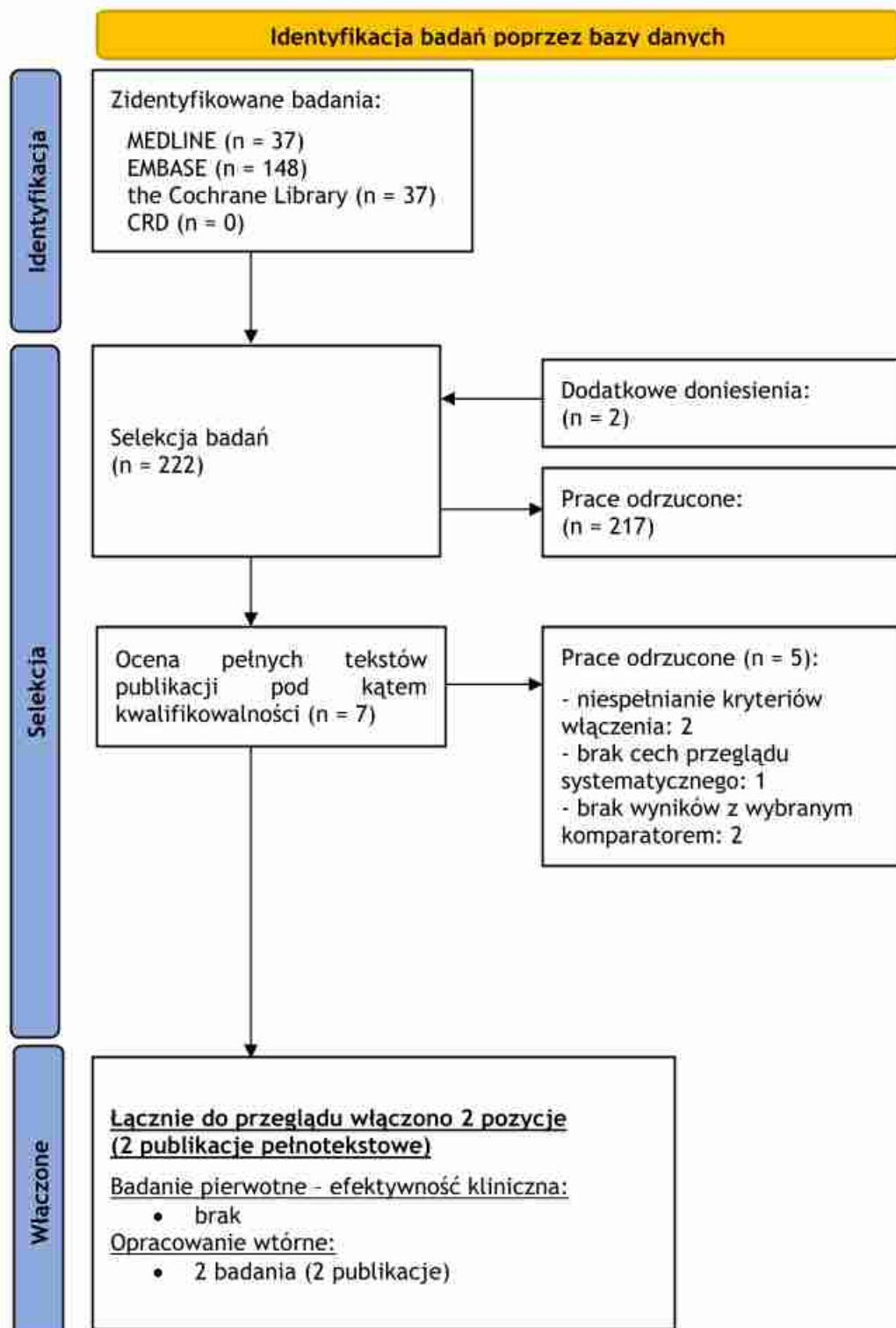
Charakterystykę włączonych do przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.1.1.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią - porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.2 Porównanie z placebo

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z placebo w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu, odnaleziono 1 badanie RCT fazy III, porównujące bezpośrednio stosowanie zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego (**badanie RAISE**) (Howard 2023) w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR. Badanie RAISE zostało włączone do części głównej niniejszego raportu.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono:

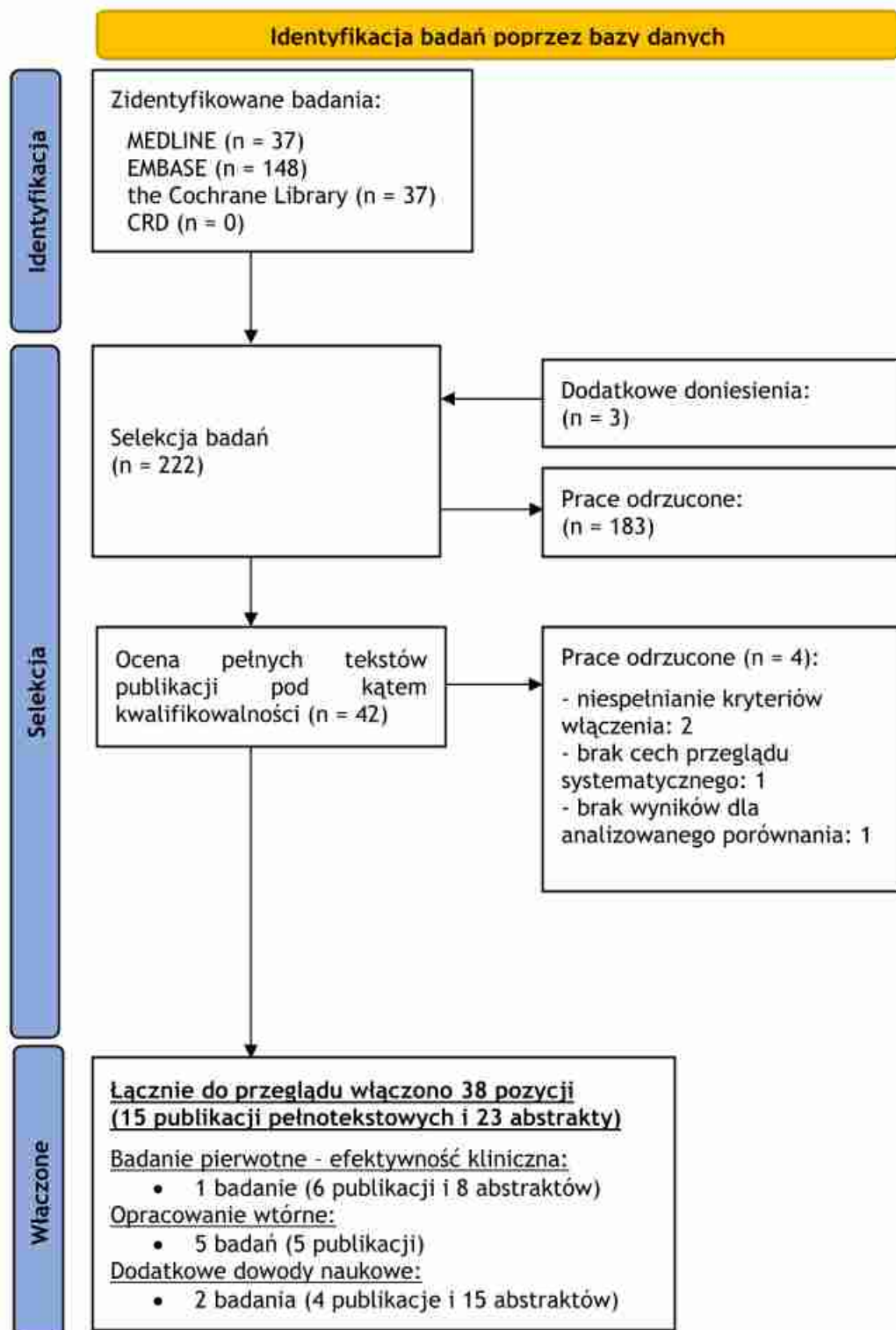
- **badanie randomizowane fazy II (Howard 2020)**, na podstawie którego wybrano dawkę zilukoplanu stosowaną w badaniu fazy III (wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na <20 chorych w grupie zilukoplanu);
- **badanie RAISE-XT** - przedłużona obserwacja chorych włączonych do badań RAISE i Howard 2020.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią - porównanie z placebo (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.2.1 Metody badań randomizowanych

Badanie RAISE było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy 3, dotyczącym porównania zilukoplanu z placebo w populacji chorych z miastenią z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR+). Do udziału w badaniu chorych rekrutowano z 75 szpitali lub klinik specjalistycznych w Europie, Japonii i Ameryce Północnej. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz Dobrą Praktyką Klinikzną (ang. *Good Clinical Practice*, GCP). Odpowiednie komisje instytucjonalne lub niezależne komisje etyki zaakceptowały protokół badania ze wszystkimi jego poprawkami.

Do udziału w badaniu RAISE pacjentów kwalifikowano od 17 września 2019 r. do 10 września 2021 r. Ostatecznie 174 chorych zostało poddanych randomizacji odpowiednio do grupy zilukoplanu (N=86) bądź placebo (N=88). Randomizację stratyfikowano według wyjściowego wyniku: MG-ADL (≤ 9 vs ≥ 10), QMG (≤ 17 vs ≥ 18) i regionu geograficznego (Europa, Japonia lub Ameryka Północna). Po maksymalnie 4-tygodniowym etapie przesiewowym następował 12-tygodniowy okres leczenia, w trakcie którego wizyty zaplanowano na dzień 1., dzień 8. (1. tydzień), dzień 15. (2. tydzień), dzień 29 (4. tydzień), dzień 57. (8. tydzień) i dzień 84. (12. tydzień i zakończenie badania). Pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia mogli wziąć udział w badaniu, dotyczącym przedłużonej obserwacji (badanie RAISE-XT). Ocena bezpieczeństwa przeprowadzana 40 dni po ostatniej planowanej wizycie była obowiązkowa dla chorych, którzy nie wzięli udziału w badaniu RAISE-XT oraz dla chorych, którzy wcześniej zakończyli udział w badaniu.

Chorzy przyjmowali podskórne (preferencyjnie podawane do powłok brzusznych; w udo lub ramię) placebo lub zilukoplan, stosując ampułko-strzykawkę (BD Ultrasafe Plus, BD Medical, Franklin Lakes NJ, USA) z igłą nr 29 raz dziennie w warunkach domowych. Stała dawka zilukoplanu 0,3 mg/kg mc. była odpowiednio dopasowywana z uwzględnieniem wyjściowej masy ciała chorego. W przypadku, kiedy ogólny stan zdrowia chorego się pogarszał lub występowało ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego (według oceny badacza), pacjent mógł otrzymać dożylną immunoglobulinę bądź mógł przejść wymianę osocza (plazmaferezę) w ramach terapii ratunkowej.

Skuteczność w badaniu RAISE oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji oraz przeszli co najmniej jedną ocenę MG-ADL po przyjęciu odpowiedniej dawki danego leku. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z kolei w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej opcji terapeutycznej. Dodatkowe analizy, dotyczące pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych, przeprowadzono również w tzw. populacji *per protocol*, obejmującej chorych z populacji mITT, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia bez istotnych odchyień od protokołu.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czasu trwania badania	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
RAISE	Międzynarodowe, wielo-ośrodkowe, podwójnie randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III	równoległe	75 ośrodków w Europie, Japonii i Ameryce Północnej	175 chorych	12 tygodni	Chorzy w wieku 18-74 lata ze zdiagnozowaną uogólnioną miastonią (klasa II-IV wg klasyfikacji MGFA)	- ZILU: N=86 - PLA: N=88

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
RAISE	Tak	Opisane	UCB Pharma	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak***

*Skuteczność w badaniu RAISE oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji oraz przeszli co najmniej jedną ocenę MG-ADL po przyjęciu odpowiedniej dawki danego leku; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej opcji terapeutycznej; **badanie dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplánu w porównaniu z placebo, ze względu na brak jednoznacznej informacji, przyjęto hipotezę *superiority*; *** oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o wyniki badania fazy II oraz pierwszorzędowy punkt końcowy (zmianę wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości wyjściowej), zakładając, że przy włączeniu 156 pacjentów, możliwe będzie wykrycie istotnej statystycznie różnicy przy pomocy 94% CI dwustronnego test dla $\alpha=0,05$.

4.2.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 14. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 15.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie RAISE oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania RAISE charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem nieznanego ryzyka w domenie dotyczącej zaślepienia oceny efektów ze względu na brak takowej informacji.

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
RAISE	2	2	1	5	IIA

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	RAISE	Komentarz (RAISE)
Randomizacja	niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Zastosowano interaktywną technologię odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i>).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie - zaślepienie obejmowało sponsora, badaczy i pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	brak informacji
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	niskie	Raportowano wyniki dla każdego z przyjętych punktów końcowych*.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

* Z wyjątkiem czasu do zastosowania terapii ratunkowej, którego nie można było wyznaczyć na podstawie otrzymanych wyników, co zostało wystarczająco wytłumaczone w publikacji.

4.2.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do randomizowanego badania włączonego do analizy.

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RAISE	- Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; - chorzy w wieku 18-74 lat; - pacjenci ze zdiagnozowaną uogólnioną miastonią (MGFA klasa II-IV); - wynik MG-ADL wynoszący co najmniej 6 pkt w chwili badania przesiewowego i w momencie rozpoczynania leczenia; - wynik QMG wynoszący co najmniej 12 pkt w chwili badania przesiewowego i w momencie rozpoczynania leczenia; - chorzy, którzy co najmniej 14 dni przed przyjęciem dawki badanego leku przyjęli czterowalentną szczepionkę meningokokową lub szczepionkę meningokokową przeciw serotypowi B (zgodnie z lokalnymi standardami opieki) - jeśli chory otrzyma badany lek wcześniej niż po upływie 14 dni od przyjęcia wspomnianej szczepionki (lub szczepionek), należy stosować odpowiednie leczenie profilaktyczne antybiotykami do 2 tygodni od pierwszego szczepienia; - dopuszczalne było jednoczesne przyjmowanie kortykosteroidów lub niesteroidowych terapii immunosupresyjnych, o ile w ciągu ostatnich 30 dni przed rozpoczęciem leczenia były one stosowane w stałych dawkach i nie oczekuje się zmian w stosowanych terapiach w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.	- Tymektomia w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub planowana tymektomia w ciągu 12-tygodniowego okresu trwania badania; - zaburzenia funkcji tarczycy; - dodatni wynik badań serologicznych dla autoprzeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej; - utrwalone osłabienie w ocenie badacza; - infekcja meningokokowa w wywiadzie; - trwająca lub niedawna (w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia) infekcja ogólnoustrojowa; - infekcja wymagająca dożylnego podania antybiotyków w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; - wcześniejsze leczenie inhibitorami układu dopełniacza; - przyjmowanie rytuksymabu w ciągu 12. miesięcy; - leczenie immunoglobuliną podawaną dożylnie lub podskórnie, bądź wymiana osocza w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; - wcześniejszy udział w badaniu klinicznym o charakterze eksperymentalnym.

MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastonią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGFA - ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*; QMG - skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

4.2.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie RAISE dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d.) z placebo stosowanymi w populacji chorych z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR+).

Do badania włączono pacjentów w wieku wynoszącym średnio 53,0 roku i z uogólnioną miastonią, trwającą od średnio 9,1 roku. Generalnie grupy były zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej z wyjątkiem większego odsetka chorych po tymektomii w grupie zilukoplanu.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych poszczególnych populacji, ocenianych w badaniu RAISE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu RAISE.

	ZILU (N=86)	PLA (N=88)
Wiek, średnia (SD), lata	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Płeć		
żeńską, n (%)	52 (60)	47 (53)
męską, n (%)	34 (40)	41 (47)
Masa ciała, średnia (SD), kg	90,1 (22,9)	88,2 (26,6)
Pochodzenie geograficzne		
Europa, n (%)	34 (40)	33 (38)
Japonia, n (%)	7 (8)	9 (10)
Ameryka Północna, n (%)	45 (52)	46 (52)
Rasa		
kaukaska, n (%)	66 (77)	62 (70)
azjatycka, n (%)	7 (8)	14 (16)
afroamerykańska, n (%)	6 (7)	7 (8)
Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski, n (%)	0	1 (1)
brak danych, n (%)	7 (8)	4 (5)
Przynależność etniczna		
hiszpańska lub latynoska, n (%)	7 (8)	5 (6)
inna niż hiszpańska lub latynoska, n (%)	72 (84)	79 (90)
brak danych, n (%)	7 (8)	4 (5)
Wiek w chwili zachorowania, średnia (SD), lata	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Czas trwania choroby, średnia (SD), lata	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)
Klasyfikacja MGFA		
klasa II, n (%)	22 (26)	27 (31)
klasa III, n (%)	60 (70)	57 (65)
klasa IV, n (%)	4 (5)	4 (5)
Wynik MG-ADL, średnia (SD)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Wynik QMG, średnia (SD)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)

	ZILU (N=86)	PLA (N=88)
Wynik MGC, średnia (SD)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Wynik MG-QoL 15r, średnia (SD)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Grasiczak, n (%)	21 (24)	18 (20)
Chory po tymiektomii, n (%)	45 (52)	37 (42)
Przebyty przełom miasteniczny, n (%)	28 (33)	29 (33)
Oporność na leczenie*, n (%)	44 (51)	44 (50)
Wcześniej stosowane opcje terapeutyczne		
inhibitor cholinesterazy, n (%)	84 (98)	84 (95)
kortykosteroidy, n (%)	77 (90)	74 (84)
azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, n (%)	49 (57)	54 (61)
cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, takrolimus lub rytuksymab, n (%)	26 (30)	31 (35)
dożylna immunoglobulina †, n (%)	54 (63)	57 (65)
wymiana osocza, n (%)	31 (36)	28 (32)
Aktualnie przyjmowane leki na miastenie		
inhibitor cholinesterazy, n (%)	74 (86)	73 (83)
kortykosteroidy, n (%)	59 (69)	51 (58)
azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, n (%)	30 (35)	35 (40)
cyklosporyna, metotreksat, takrolimus, n (%)	12 (14)	15 (17)

MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC - złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); MG-QoL 15r - 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*); MGFA - ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*; skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ZILU - zilukoplan.

4.2.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu RAISE włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
RAISE	Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego	Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiana wyników QMG, MGC i MG-QoL 15r w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego; Pozostałe punkty końcowe: - odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 3-punktowa redukcja wyniku MG-ADL w ciągu 12-tygodniowego czasu trwania badania oraz nie zastosowano terapii ratunkowej; - odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 5-punktowa redukcja wyniku QMG w ciągu 12-tygodniowego czasu trwania badania oraz nie zastosowano terapii ratunkowej; - czas do zastosowania pierwszej terapii ratunkowej; - odsetek chorych z minimalnym nasileniem objawów w 12. tygodniu terapii, zdefiniowanym jako wynik MG-ADL od 0 do 1 oraz brak terapii ratunkowej; - zmiana jakości życia w odniesieniu do zaburzeń neurologicznych w 12. tygodniu terapii w porównaniu ze stanem wyjściowym (skala Neuro-QoL); - farmakodynamika tj. ocena aktywności układu dopełniacza za pomocą lizy (sRBC). Ocena bezpieczeństwa: - częstość występowania TEAEs; - wyniki badań laboratoryjnych; - badania elektrokardiograficzne (EKG); - ocena immunogenności; - parametry życiowe; - wynik badania przedmiotowego; - skala oceny ciężkości samobójstw Columbia.

EKG - badanie elektrokardiograficzne; MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC - złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); MG-QoL 15r - 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*); Neuro-QoL - skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. *Neurological Quality of Life*); QMG - skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); sRBC - krwinki czerwone pochodzące od owcy (ang. *sheep red blood cells*); TEAEs - zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*).

4.2.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Według wyników dotyczących 12-tygodniowego okresu leczenia w badaniu RAISE, porównywalny odsetek w grupach ZILU i PLA przerwał leczenie (5% vs 5%): OR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,23], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na. Zgodnie z dostępnymi danymi, główną przyczyną przerwania badania w grupie zilukoplanu było występowanie zdarzeń niepożądanych (2%), a w grupie placebo wycofanie zgody przez chorego (2%).

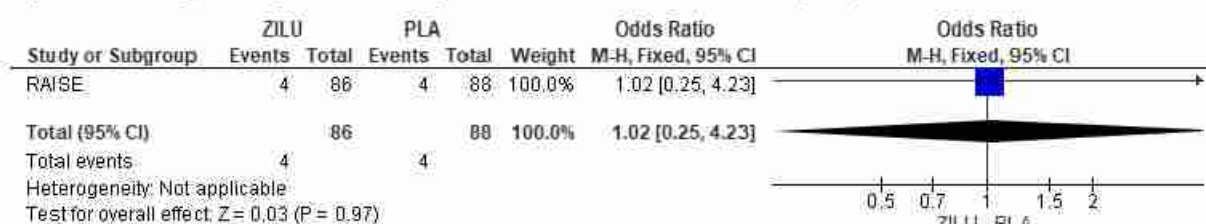
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE.

Terapia	mITT, N	Ukończ. badania, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
				Wycofani zgody przez chorego, n (%)	ZN, n (%)	Decyzja lekarza prowadzącego, n (%)	zgon, n (%)
ZILU	86	82 (95)	4 (5)	1 (1)	2 (2)	0	1 (1)
PLA	88	84 (95)	4 (5)	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)

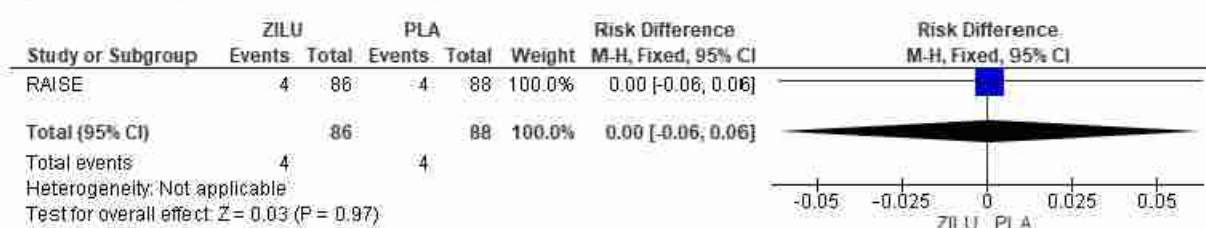
Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	4 (5) / 4 (5)	86 / 88	1,02 [0,25; 4,23]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na

Ryc. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE (OR).



Ryc. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia/wykluczenia, przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słowa kluczowego „zilucoplan”. W bazie *ClinicalTrials* otrzymano 16 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* 7 - z których w obydwu przypadkach jedynie włączone w niniejszym raporcie badanie RAISE spełniało kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Wyniki badania RAISE w obydwu bazach były spójne z tymi uwzględnionymi w rozdz. 5 i 6.

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrials.gov* - data ostatniego przeszukania: 24.09.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT04115293	Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE)	Badanie RAISE włączone do głównej części raportu.

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na *Clinicaltrialsregister.eu* - data ostatniego przeszukania: 24.09.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2019-001564-30	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis	Badanie RAISE włączone do głównej części raportu.

5 Ocena skuteczności

Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem

Skuteczność zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem oceniano na podstawie 2 opublikowanych metaanaliz sieciowych - **Chen 2023** i **Sacca 2023**. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem na podstawie analizy Wnioskodawcy.

Porównanie z placebo (komparator dodatkowy)

Skuteczność zilukoplanu w porównaniu z placebo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie RAISE). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmianę wyniku MG-ADL - pierwszorzędowy punkt końcowy;
- zmianę wyników QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL;
- odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL oraz ≥ 2 pkt. redukcja wyniku MG-ADL (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa);
- odsetki chorych, u których wystąpiła: ≥ 5 pkt. redukcja wyniku QMG oraz ≥ 3 pkt. redukcja wyniku QMG (odsetek chorych u których wystąpiła co najmniej minimalna, klinicznie istotna poprawa);
- odsetek chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe;
- odsetek chorych doświadczających objawów o minimalnym nasileniu.

W niniejszej analizie w zakresie porównania z placebo nie przedstawiono wyników badania RAISE w zakresie zmian wyników poszczególnych subdomen skal MG-ADL i QMG (abstrakt Weiss 2025).

5.1 Zilukoplan vs efgartigimod

Skuteczność zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem oceniano na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023.

5.1.1 Skala MG-ADL

Wyniki metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną (Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns) lub istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-ADL niż stosowanie efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05).

Tab. 23. Analiza skuteczności - skala MG-ADL: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs EFG	p
MG-ADL, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-1,51 [-2,56; -0,46]	<0,05
	Sacca 2023	0,49 [-1,11; 2,09]	ns

5.1.2 Skala MGC

Terapia zilukoplanem powodowała istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali MGC niż terapia efgartigimodem (Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05).

Tab. 24. Analiza skuteczności - skala MGC: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs EFG	p
MGC, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-2,43 [-4,46; -0,39]	<0,05

5.1.3 Skala QMG

Redukcja wyniku skali QMG była porównywalna w przypadku stosowania zilukoplanu i efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,16 pkt [95%CI: -2,36; 0,04], p=ns; Sacca 2023; MD=2,13 pkt [95%CI: -0,01; 4,27], p=ns).

Tab. 25. Analiza skuteczności - skala QMG: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs EFG	p
QMG, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-1,16 [-2,36; 0,04]	ns
	Sacca 2023	2,13 [-0,01; 4,27]	ns

5.1.4 Skala MG-QoL-15r

Stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla efgartigimodu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,34 pkt [95%CI: -2,1; 1,41], p=ns).

Tab. 26. Analiza skuteczności - skala MG-QoL-15r: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs EFG	p
MG-QoL-15r, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-0,34 [-2,1; 1,41]	ns

5.2 Zilukoplan vs rawulizumab

Skuteczność zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem oceniano na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023.

5.2.1 Skala MG-ADL

Wyniki metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-ADL (Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], p=ns; Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], p=ns).

Tab. 27. Analiza skuteczności - skala MG-ADL: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs RAW	p
MG-ADL, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-0,39 [-0,8; 0,01]	ns
	Sacca 2023	-0,42 [-2,05; 1,21]	ns

5.2.2 Skala QMG

Redukcja wyniku skali QMG była porównywalna lub istotnie statystycznie lepsza w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], p<0,05; Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], p=ns).

Tab. 28. Analiza skuteczności - skala QMG: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs RAW	p
QMG, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-0,94 [-1,44; -0,44]	<0,05
	Sacca 2023	-1,07 [-3,05; 0,91]	ns

5.2.3 Skala MG-QoL-15r

Stosowanie zilukoplanu było związane z istotnie statystycznie większą niż stosowanie rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,79 pkt [95%CI: -1,49; -0,1], p<0,05).

Tab. 29. Analiza skuteczności - skala MG-QoL-15r: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]: ZILU vs RAW	p
MG-QoL-15r, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-0,79 [-1,49; -0,1]	<0,05

5.2.4 Analiza pośrednia MAIC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5.3 Zilukoplan vs placebo

Skuteczność zilukoplanu w porównaniu z placebo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie RAISE). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny.

Skuteczność w trwającym 12 tygodni badaniu RAISE oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji oraz przeszli co najmniej jedną ocenę MG-ADL po przyjęciu odpowiedniej dawki danego leku.

Dodatkowe analizy przeprowadzono również w tzw. populacji *per protocol*, obejmującej chorych z populacji mITT, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia bez istotnych odchyień od protokołu.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA.

Zdarzenia niepożądane		ZILU (N=86)	PLA (N=88)	Różnica pomiędzy grupami/OR/HR vs PLA [95%CI]
Pierwszorzędowy punkt końcowy, zmiana w 12 tyg. vs <i>baseline</i> , średnia najmniejszych kwadratów (SE) [95%CI]				
Wynik MG-ADL [95%CI]	analiza ANCOVA	-4,39 [-5,28; -3,50]	-2,30 [-3,17; -1,43]	-2,09 [-3,24; -0,95], p=0,0004
	populacja PP^	-4,48 (0,48) [-5,42; -3,53]	-2,13 (0,45) [-3,02; -1,24]	-2,35 (0,62) [-3,56; -1,13], p<0,001
	MG-ADL ≤9	-3,88	-2,48	-
	MG-ADL ≥10	-5,24	-3,06	-
	QMG ≤17	-4,19	-2,81	-
	QMG ≥18	-5,11	-2,88	-
	czas trwania MG <5 lat	-3,92	-3,04	-
	czas trwania MG ≥5 lat	-5,38	-2,62	-
	analiza J2R	-4,47 (0,45) [-5,35; -3,59]	-2,44 (0,44) [-3,31; -1,58]	-2,03 [-3,16; -0,89], p=0,0005
Drugorzędowe punkt końcowy, zmiana w 12 tyg. vs <i>baseline</i> średnia najmniejszych kwadratów [95%CI]				
Wynik QMG [95%CI]		-6,19 [-7,29; -5,08]	-3,25 [-4,32; -2,17]	-2,94 [-4,39; -1,49], p<0,0001
Wynik MGC [95%CI]		-8,62 [-10,22; -7,01]	-5,42 [-6,98; -3,86]	-3,20 [-5,24; -1,16], p=0,0023
Wynik MG-QoL 15r [95%CI]		-5,65 [-7,17; -4,12]	-3,16 [-4,65; -1,67]	-2,49 [-4,45; -0,54], p=0,0128
Neuro-QoL zmęczenie		-	-	-3,61 [95%CI: -6,18; -1,05], p=0,0060
Inne drugorzędowe punkty końcowe, oceniane w 12. tyg. terapii				

Zdarzenia niepożądane		ZILU (N=86)	PLA (N=88)	Różnica pomiędzy grupami/OR/HR vs PLA [95%CI]
MG-ADL	≥3 pkt. redukcja wyniku bez konieczności stosowania terapii ratunkowej†, n (%)	63* (73)	40* (46)	3,18 [1,66; 6,10], p=0,0005
	≥3 pkt. redukcja wyniku, n (%)	67* (78)	47* (53)	-
	≥2 pkt. redukcja wyniku**, n (%)	68* (79)	59* (67)	-
QMG	≥5 pkt. redukcja wyniku bez konieczności stosowania terapii ratunkowej †, n (%)	50* (58)	29* (33)	2,87 [1,52; 5,40], p=0,0012
	≥5 pkt. redukcja wyniku, n (%)	53* (62)	33* (38)	-
	≥3 pkt. redukcja wyniku**, n (%)	66* (77)	48* (55)	-
Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe, n (%)		4 (5)	10 (12)	0,42§ [0,12; 1,20], p=nsII
Minimalne nasilenie objawów†‡, n (%)		12* (14)	5* (6)	2,61 [0,87; 7,86], p=ns

Różnice w zmianach poszczególnych parametrów pomiędzy grupami w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oceniano przy zastosowaniu mieszanego modelu pomiarów powtórzonych ANCOVA.

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); J2R - analiza *jump-to-reference*; MG - miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC - złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); MG-QoL 15r - 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*); Neuro-QoL - skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. *Neurological Quality of Life*); QMG - skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); PP - populacja obejmująca wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji, przeszli co najmniej jedną ocenę MG-ADL po przyjęciu odpowiedniej dawki danego leku oraz ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia bez istotnych odchyśleń od protokołu (ang. *per protocol*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

^ Wynik dla populacji *per protocol* (PP), obejmujących 70 chorych w grupie ZILU i 77 chorych w grupie PLA; † w oszacowaniu RR dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych posłużono się modelem log-binominalnych (analiza *post-hoc*): odsetek respondentów MG-ADL, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego wynosił 1,53 [95%CI: 1,17; 2,01]; odsetek respondentów QMG, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego wynosił 1,80 [95%CI: 1,26; 2,56], a w przypadku analogicznego odsetka dotyczącego minimalnego nasilenia objawów 2,35 [95%CI: 0,87; 6,30]; *oszacowano w oparciu o podane wartości procentowe; ** minimalna, klinicznie istotna różnica; ‡ podano wartości obserwowane; niemożliwe było oszacowanie mediany czasu do zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na zbyt małą liczbę zdarzeń; § HR (analiza *post-hoc*) zostało oszacowane przy użyciu modelu Cox'a z poprawką Firtha, uwzględniającą prawdopodobieństwo monotoniczne; || wartość p log-rank.

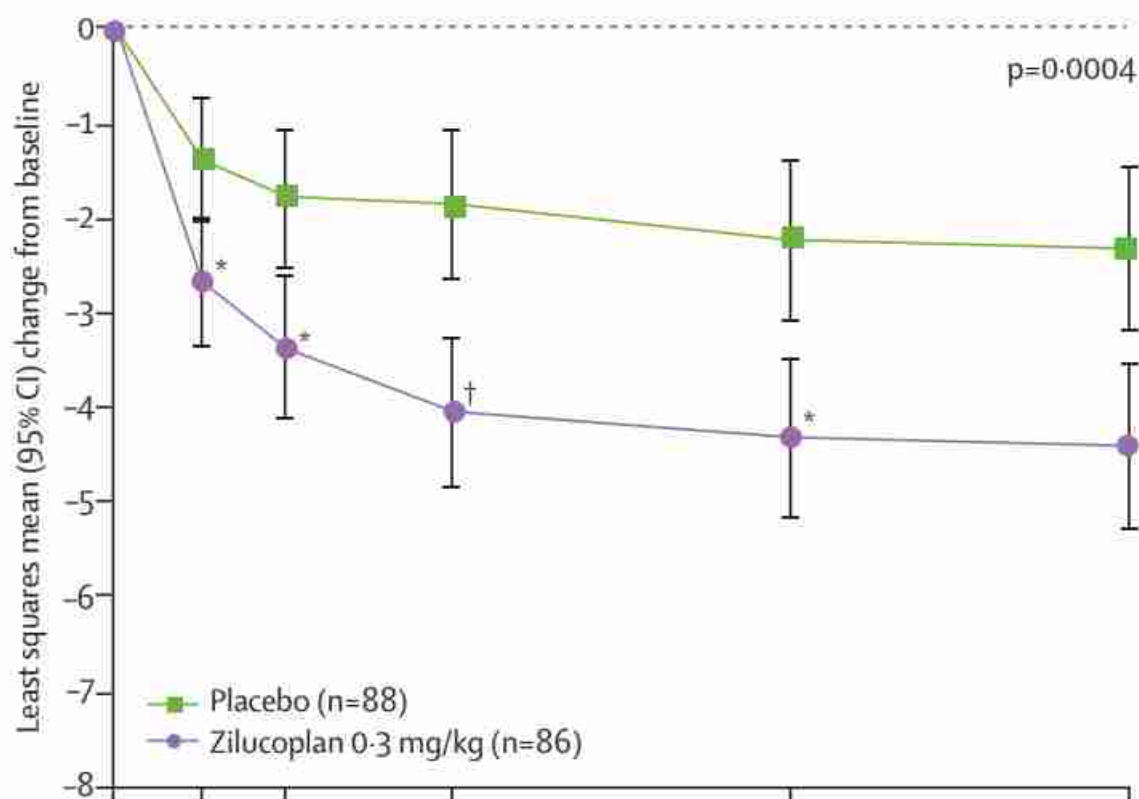
5.3.1 Wynik MG-ADL

W 12. tygodniu leczenia w badaniu RAISE, zmiana wyniku MG-ADL w odniesieniu do stanu wyjściowego, była istotnie statystycznie większa i klinicznie istotna w grupie chorych leczonych zilukoplanem (LSM=-4,39 pkt [95%CI: -5,28; -3,50]) w porównaniu z chorymi w grupie placebo (LSM=-2,30 pkt [95%CI: -3,17; -1,43]): różnica: LSM=-2,09 pkt [95%CI: -3,24; -0,95], p=0,0004).

Na Ryc. 7 przedstawiono zmiany wyników MG-ADL w grupie zilukoplanu i placebo w czasie 12 tygodni. Odseparowanie krzywych symbolizujących poszczególne grupy zwiększało się do

ok. 4. tygodnia, a następnie zostało utrzymane do końca czasu trwania badania tj. 12. tygodnia terapii. Każdy z punktów na omawianej rycinie przedstawia odrębną wizytę kontrolną - w każdym punkcie czasowym różnica zmiany wyniku MG-ADL (vs *baseline*) była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo.

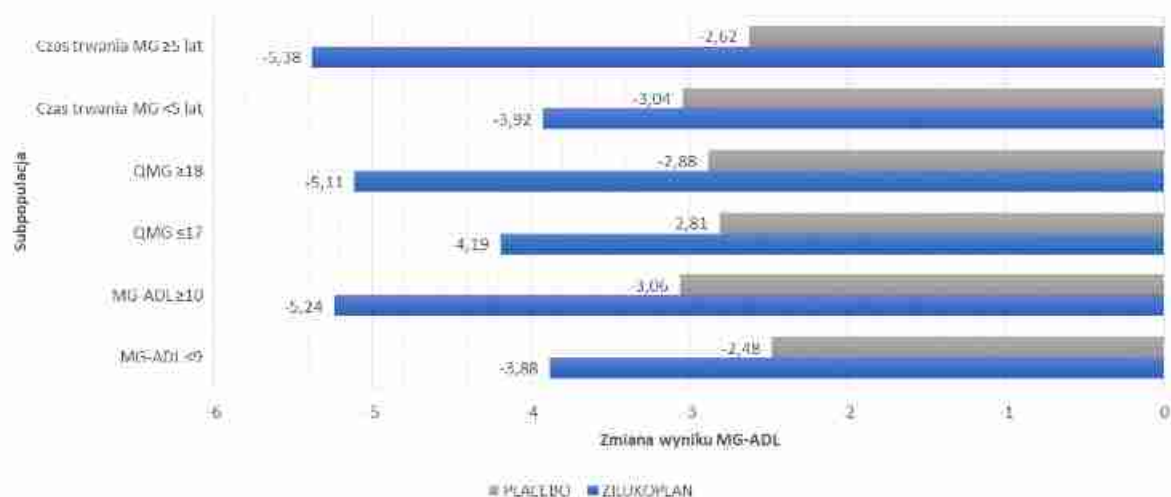
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL.



*p<0,01 vs placebo; † p<0,001 vs placebo.

Większą skuteczność zilukoplanu zaobserwowano również dla zmiany wyniku MG-ADL w odniesieniu do poszczególnych subpopulacji – patrz Ryc. 8.

Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL. Poszczególne subpopulacje.



W ramach analizy wrażliwości zastosowano podejście J2R (ang. *jump-to-reference*). Wyniki analizy J2R były spójne z wynikami analizy głównej i potwierdzały istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu (LSM=-4,47 pkt (SE=0,45) [95%CI: -5,35; -3,59]) w porównaniu z placebo (LSM=-2,44 pkt (SE=0,44) [95%CI: -3,31; -1,58]), stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego: LSM=-2,03 pkt [95%CI: -3,16; -0,89], $p=0,0005$.

W subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE zmiany wyników skali MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: -4,93 pkt [SE: 0,54] oraz -2,94 pkt [SE: 0,50] (Utsugisawa 2025).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji dotyczącej badania RAISE, w 12. tygodniu terapii u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu odnotowano ≥ 3 pkt. redukcję wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej (73% vs 46%): OR=3,18 [95%CI: 1,66; 6,10], $p=0,0005$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,28 [95%CI: 0,14; 0,42], $p<0,0001$; NNT_{12 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8] (obliczenia własne).

Analogiczny wynik zaobserwowano w ramach analizy dotyczącej ≥ 3 pkt. redukcji wyniku MG-ADL, która również występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu (78% vs 53%): OR= 3,08 [95%CI: 1,59; 5,95], $p=0,0008$; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,38], $p=0,0004$; NNT_{12 tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10].

W subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE odsetki chorych z ≥ 3 pkt. redukcją wyniku MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 73,7% i 46,8%) (Utsugisawa 2025).

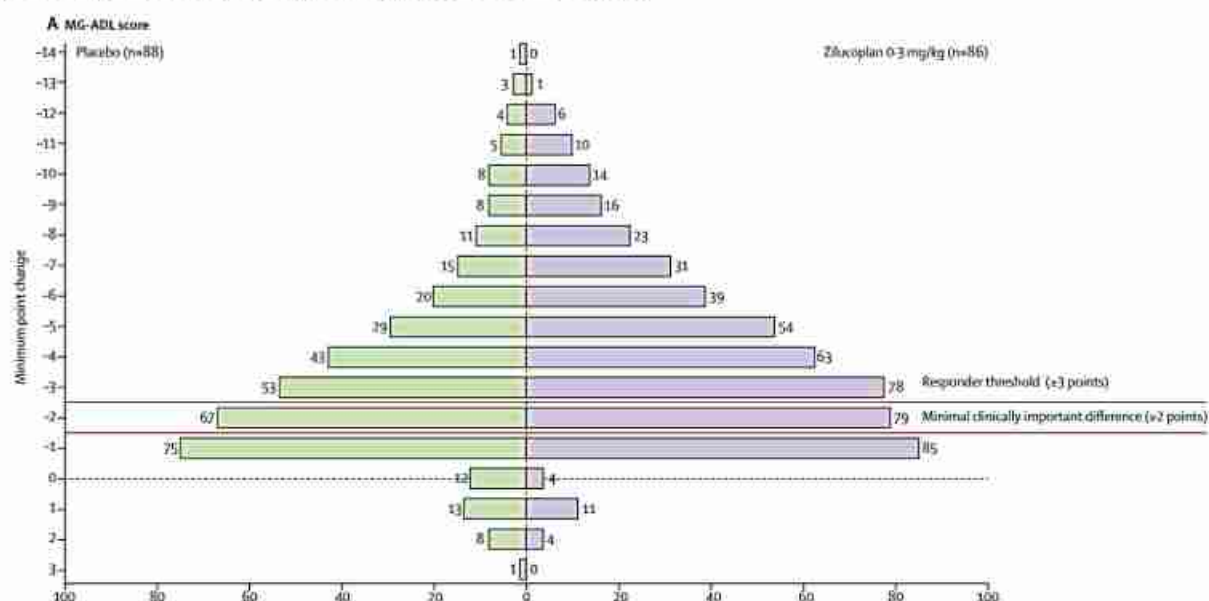
W przypadku ≥ 2 pkt. redukcji wyniku MG-ADL, a więc minimalnej, klinicznie istotnej różnicy zaobserwowano tendencję na korzyść stosowania zilukoplanu, jednakże wynik nie osiągnął istotności statystycznej (79% vs 67%): OR=1,86 [95%CI: 0,94; 3,68], $p=ns$; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii.

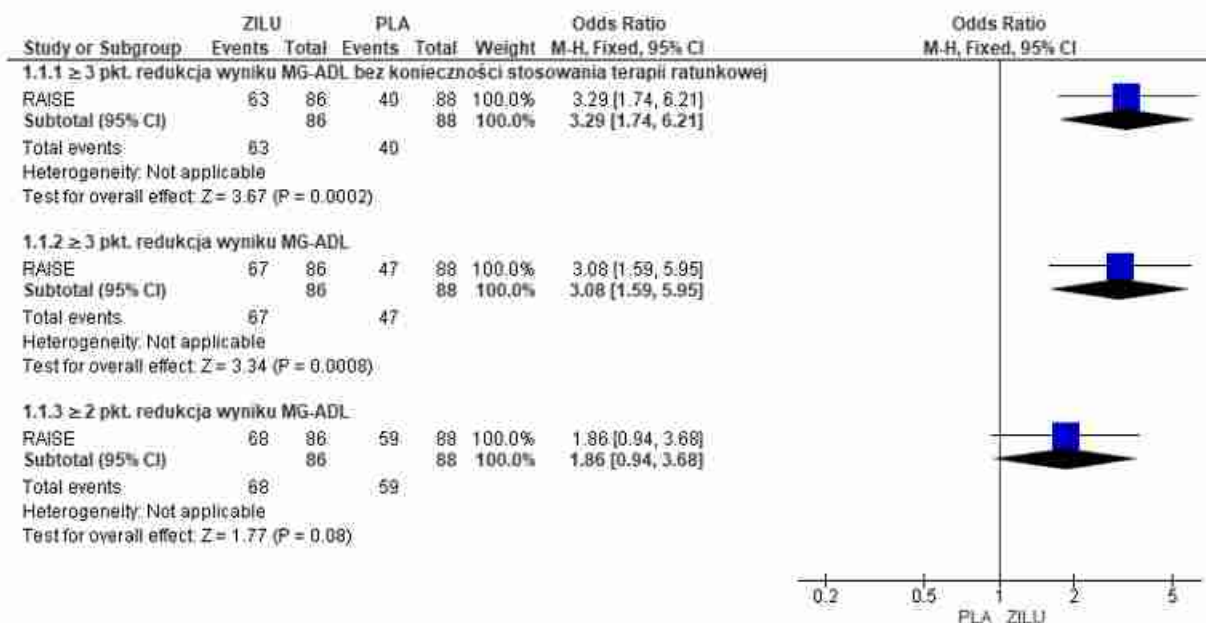
Zmiana wyniku MG-ADL	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej	63*(73) / 40* (46)	86 / 88	3,29 [^] [1,74; 6,21]	0,0002	0,28 [0,14; 0,42]	<0,0001	4 [3; 8]
≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL	67*(78) / 47* (53)	86 / 88	3,08 [1,59; 5,95]	0,0008	0,24 [0,11; 0,38]	0,0004	5 [3; 10]
≥ 2 pkt. redukcja wyniku** MG-ADL	68*(79) / 59* (67)	86 / 88	1,86 [0,94; 3,68]	ns	0,12 [-0,01; 0,25]	ns	na

* Oszacowano na podstawie przedstawionych wartości procentowych; [^] wynik oszacowany w publikacji: OR=3,18 [95%CI: 1,66; 6,10], $p=0,0005$; ** minimalna, klinicznie istotna różnica.

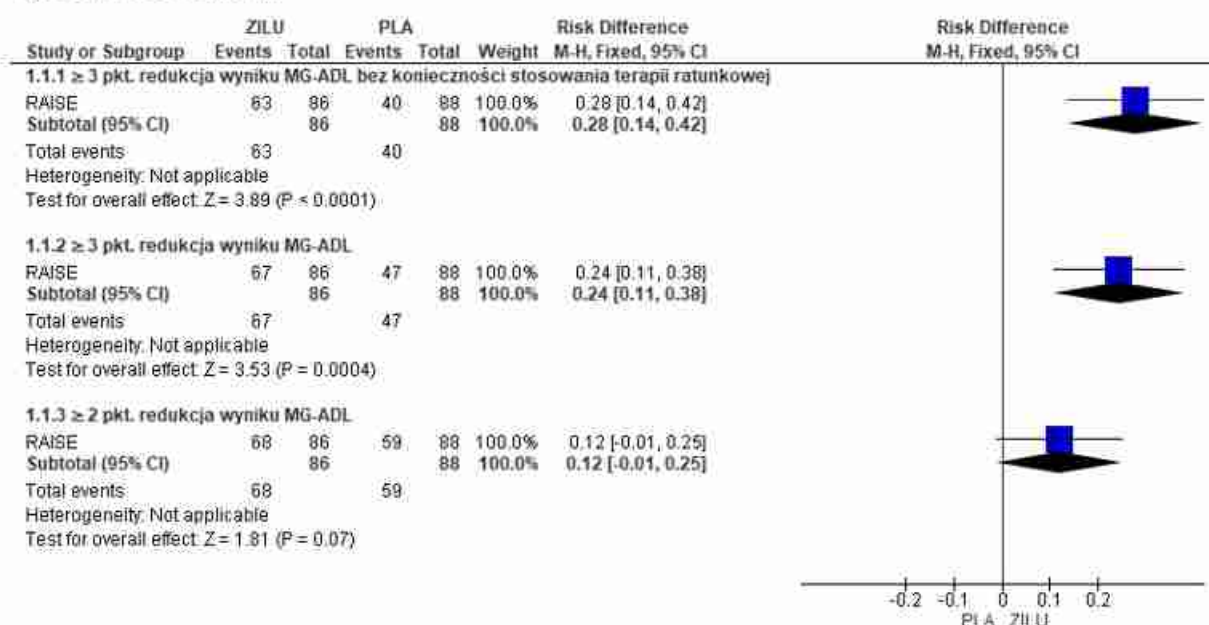
Ryc. 9. Analiza dotycząca odsetków chorych ze zmianami wyniku MG-ADL na poszczególnych poziomach w 12. tygodniu terapii w badaniu RAISE.



Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii (OR).



Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii (RD).



Dodatkowo zmianę wyniku MG-ADL w odniesieniu do stanu wyjściowego oceniano w populacji *per protocol*. Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności również wskazywały na **istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu** (LSM=-4,48 (SE=0,48) [95%CI: -5,42; -3,53]) w porównaniu do placebo (LSM=-2,13 pkt (SE=0,45) [95%CI: -3,02; -1,24]): LSM=-2,35 pkt (SE=0,62) [95%CI: -3,56; -1,13], $p < 0,001$.

5.3.2 Wynik QMG

Oszacowana w badaniu zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego wynosiła LSM=-6,19 pkt [95%CI: -7,29; -5,08] w grupie zilukoplanu oraz LSM=-3,25 pkt [95%CI: -4,32; -2,17] w grupie placebo. Odnotowana różnica pomiędzy grupami wskazała na **istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu** w zakresie ocenianego punktu końcowego (LSM=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], $p < 0,0001$). Ponadto zauważalne na Ryc. 12 różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (na korzyść stosowanie zilukoplanu) w każdym ocenianym punkcie czasowym.

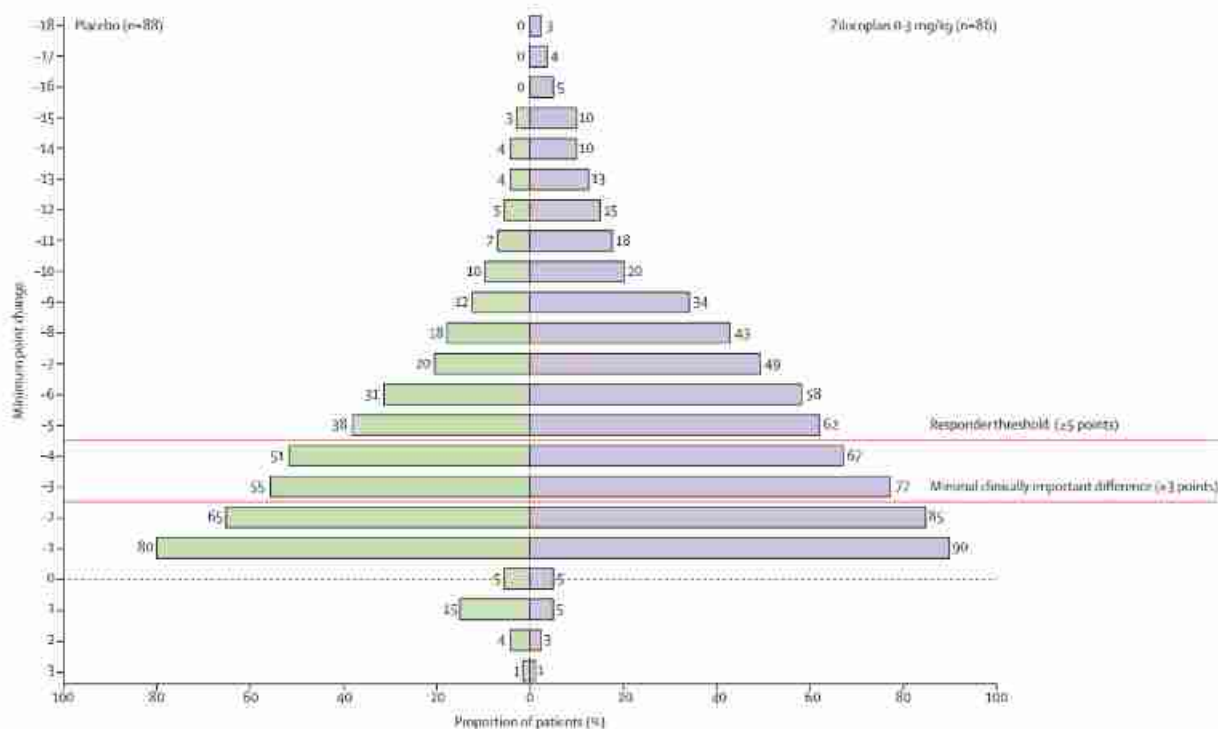
pkt. redukcją wyniku QMG w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 57,1% i 34,4%) (Utsugisawa 2025).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii.

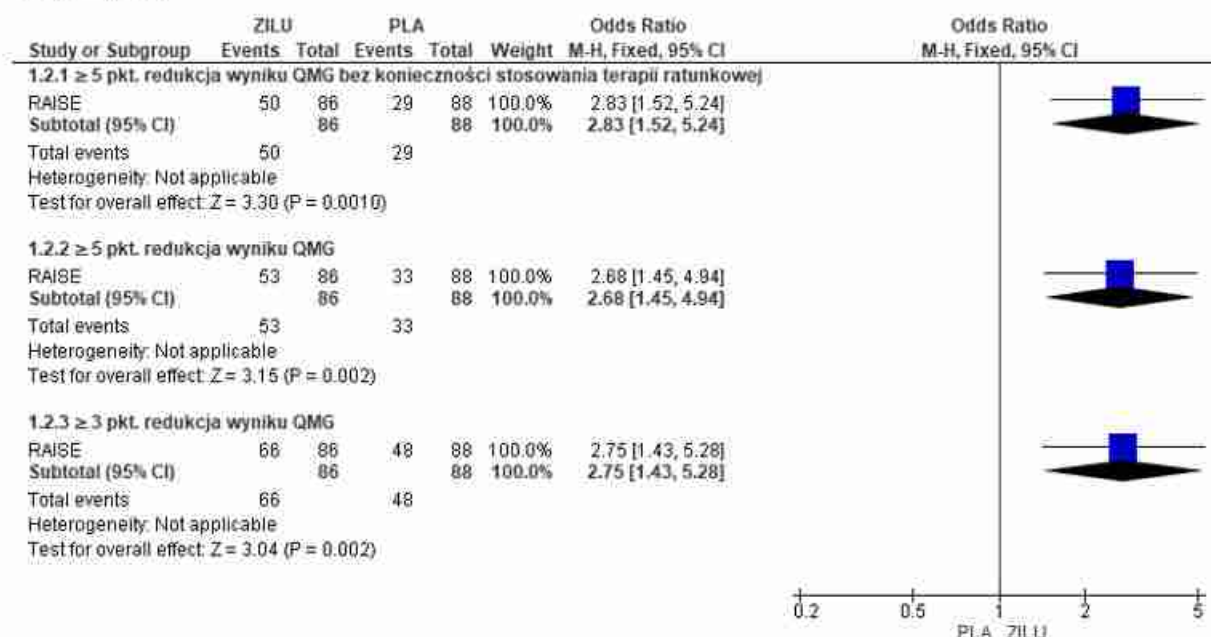
Zmiana wyniku QMG	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥5 pkt. redukcja wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej	50*(58) / 29* (33)	86 / 88	2,83 [^] [1,52; 5,24]	0,001	0,25 [0,11; 0,40]	0,0006	4 [3; 10]
≥5 pkt. redukcja wyniku QMG	53*(62) / 33* (38)	86 / 88	2,68 [1,45; 4,94]	0,002	0,24 [0,10; 0,39]	0,001	5 [3; 11]
≥3 pkt. redukcja wyniku** QMG	66*(77) / 48* (55)	86 / 88	2,75 [1,43; 5,28]	0,002	0,22 [0,08; 0,36]	0,002	5 [3; 12]

* Oszacowano na podstawie przedstawionych wartości procentowych; [^] wynik oszacowany w publikacji OR=2,87 [95%CI: 1,52; 5,40], p=0,0012; ** minimalna, klinicznie istotna różnica.

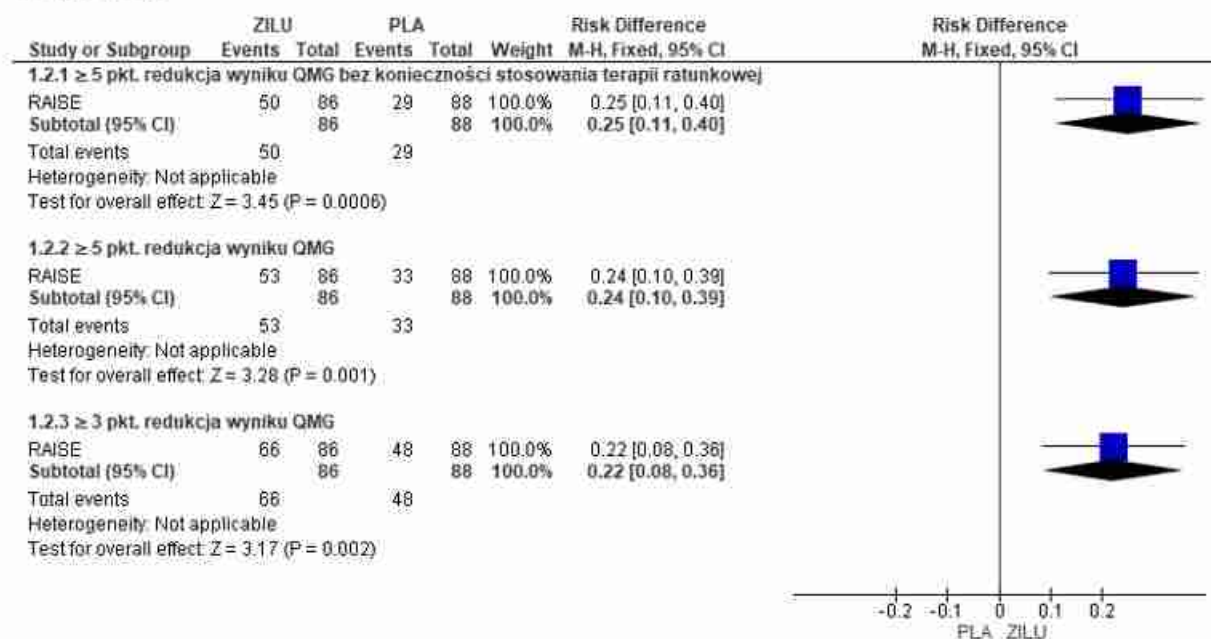
Ryc. 13. Analiza dotycząca odsetków chorych ze zmianą wyniku QMG na poszczególnych poziomach w 12. tygodniu terapii w badaniu RAISE.



Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii (OR).



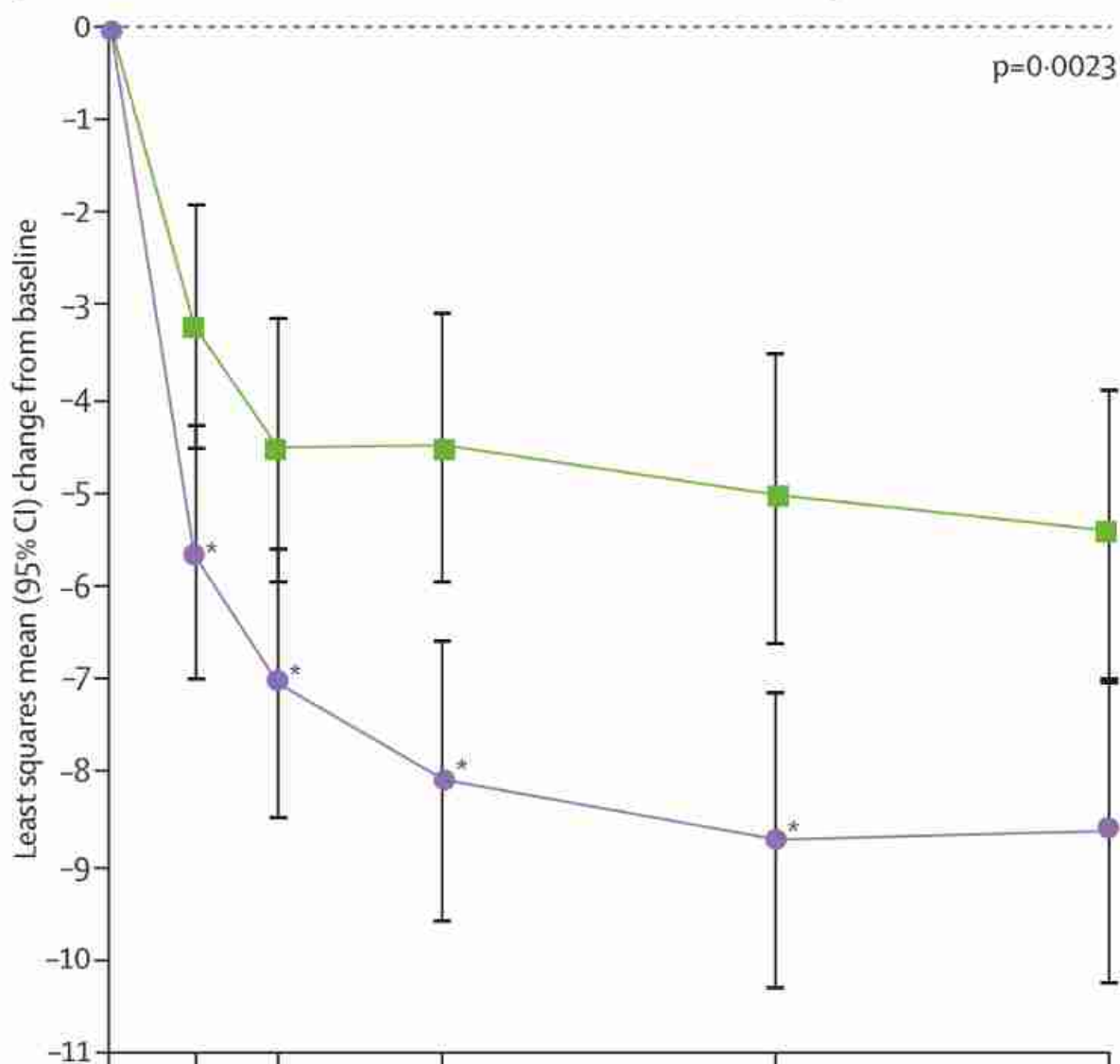
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii (RD).



5.3.3 Zmiana wyniku MGC

Wyniki analizy skuteczności, dotyczącej porównania zilukoplanu z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego u chorych z miażdżnią wskazują, że w badaniu RAISE zmiana wyniku MGC (tj. jego obniżenie) była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu (LSM=-8,62 pkt [95%CI: -10,22; -7,01]) w porównaniu z placebo (LSM=-5,42 pkt [95%CI: -6,98; -3,86]; LSM=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], $p=0,0023$). Na Ryc. 16 można zauważyć, że różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p<0,01$) na korzyść zilukoplanu w każdym ocenianym punkcie czasowym.

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MGC.

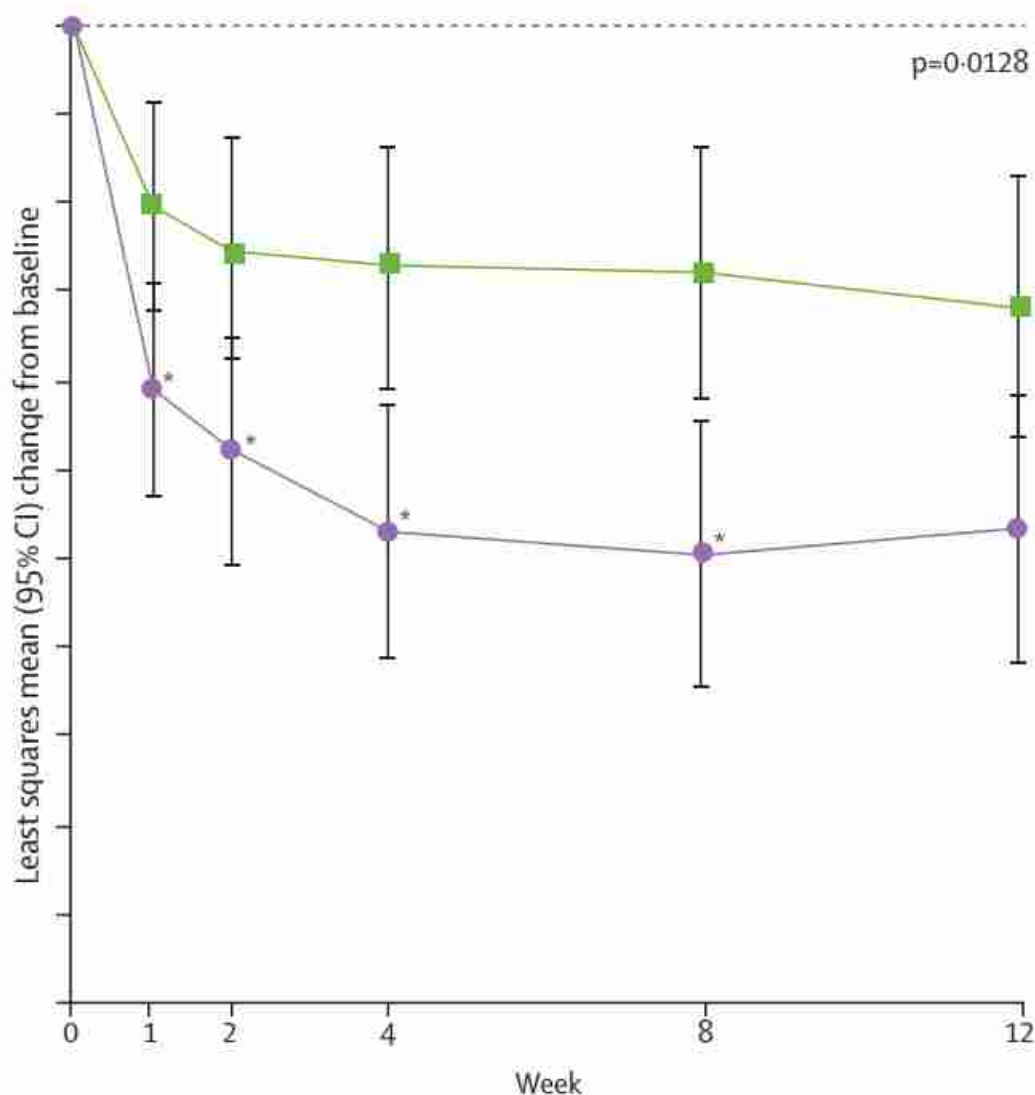


* $p < 0,01$ vs placebo; † $p < 0,001$ vs placebo.

5.3.4 Zmiana wyniku MG-QoL 15r

W badaniu RAISE zaobserwowano, że redukcja wyniku MG-QoL 15r, w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego, była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu (LSM=-5,65 pkt [95%CI: -7,17; -4,12]) w porównaniu z placebo (LSM=-3,16 [95%CI: -4,65; -1,67]) stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego: LSM=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], $p=0,0128$. Wspomniana różnica była istotna statystycznie w każdym ocenianym punkcie czasowym (patrz Ryc. 17).

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-QoL 15r.

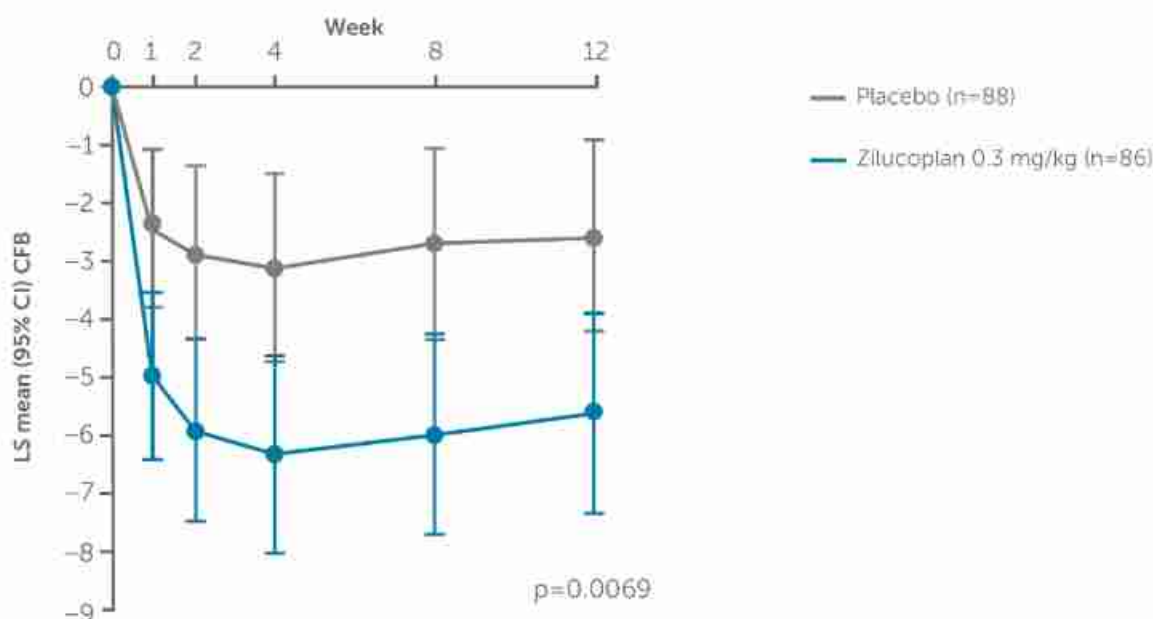


*p<0,01 vs placebo; † p<0,001 vs placebo.

5.3.5 Zmiana wyniku Neuro-QoL

Jak nadmieniali autorzy badania RAISE, przeprowadzone dodatkowe analizy pozwoliły na zaobserwowanie istotnie statystycznie większych korzyści (tj. większej redukcji wyniku Neuro-QoL) wynikających z leczenia zilukoplanem w porównaniu z placebo (MD=-3,61 [95%CI: -6,18; -1,05], p=0,0060) (Weiss 2024), stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego, w zakresie zmiany wyniku Neuro-QoL (w 12. tyg. terapii vs *baseline*) w domenie dotyczącej zmęczenia. Zauważalne na Ryc. 18 rozdzielenie się krzywych symbolizujących poszczególne schematy terapeutyczne utrzymywało się w czasie do końca trwania okresu obserwacji.

Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku Neuro-QoL w domenie dotyczącej zmęczenia (Howard 2023).



5.3.6 Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe

Zgodnie z wynikami analizy skuteczności, przeprowadzonej w badaniu RAISE, zaobserwowano tendencję zgodnie z którą u mniejszego odsetka chorych w grupie zilukoplanu w porównaniu do placebo zastosowano leczenie ratunkowe (5% vs 12%): OR=0,38 [95%CI: 0,11; 1,26], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na. Wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej.

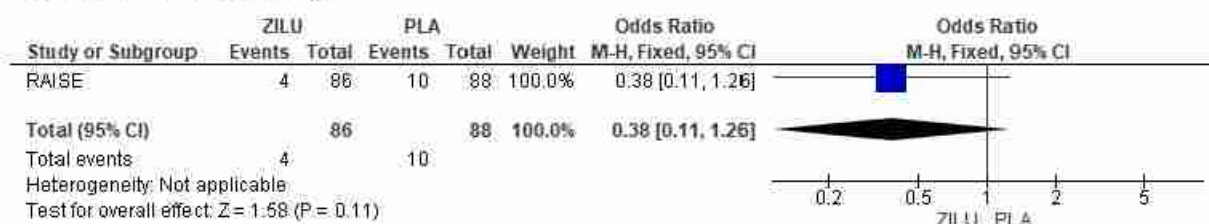
Raportowane w publikacji pełnotekstowej ryzyko zastosowania terapii ratunkowej było o 58% niższe w grupie zilukoplanu w porównaniu do placebo, jednakże wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,42 [95%CI: 0,12; 1,20], p=ns.

Jak nadmieniali autorzy badania, ze względu na małą liczbę zdarzeń (tj. chorych u których zastosowano leczenie ratunkowe), niemożliwe było oszacowanie czasu do zastosowania pierwszej terapii ratunkowej.

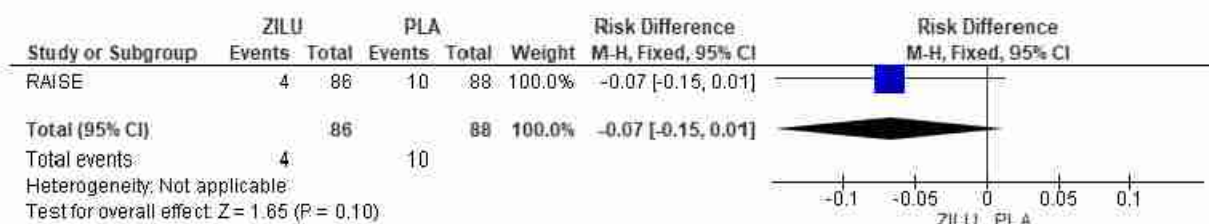
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe	4 (5) / 10 (12)	86 / 88	0,38 [0,11; 1,26]	ns	-0,07 [-0,15; 0,01]	ns	na

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe (RD).



5.3.7 Minimalne nasilenie objawów (MSE)

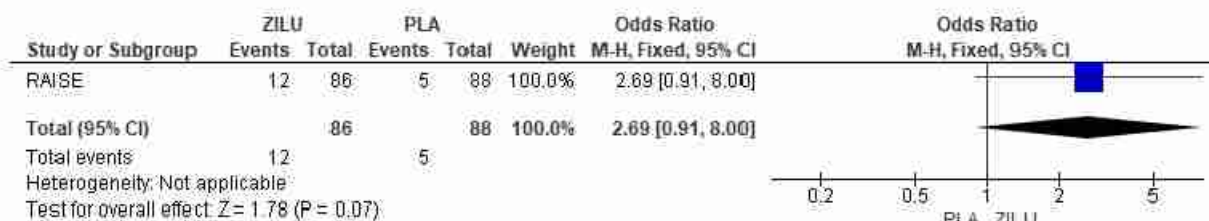
Na podstawie wyników trwającego 12 tygodni badania RAISE oszacowano, że minimalne nasilenie objawów (ang. *minimal symptom expression*, MSE) występowało częściej w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo (14% vs 6%), jednakże wynik nie osiągnął istotności statystycznej: OR=2,61 [95%CI: 0,87; 7,86], p=ns (wynik na podstawie publikacji); RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,17], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na (obliczenia własne).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów.

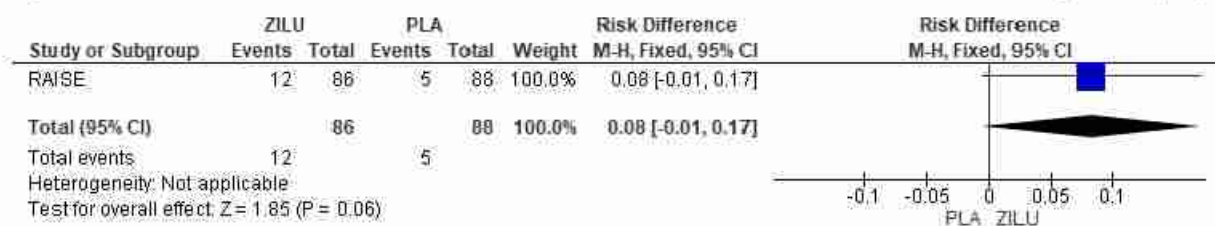
Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Minimalne nasilenie objawów†‡	12* (14)/ 5* (6)	86/ 88	2,69^ [0,91; 8,00]	ns	0,08 [-0,01; 0,17]	ns	na

† W oszacowaniu RR dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych posłużono się modelem log-binominalnych (analiza *post-hoc*): odsetek respondentów MG-ADL, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego wynosił 1,53 [95%CI: 1,17; 2,01]; odsetek respondentów QMG, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego wynosił 1,80 [95%CI: 1,26; 2,56], a w przypadku analogicznego odsetka dotyczącego minimalnego nasilenia objawów 2,35 [95%CI: 0,87; 6,30]; ‡ podano wartości obserwowane; niemożliwe było oszacowanie mediany czasu do zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na zbyt małą liczbę zdarzeń; ^ wynik oszacowany w publikacji: OR=2,61 [95%CI: 0,87; 7,86], p=ns.

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów (OR).



Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów (RD).



6 Ocena bezpieczeństwa

Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem

Bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem oceniano na podstawie 2 opublikowanych metaanaliz sieciowych - Chen 2023 i Sacca 2023.

Porównanie z placebo (komparator dodatkowy)

Bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z placebo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie RAISE). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *serious treatment emergent adverse events*, sTEAEs);
- przerwanie leczenia ze względu na TEAEs;
- TEAEs związane z leczeniem (ang. *treatment-related, treatment emergent adverse events*, trTEAEs)
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. *severe treatment emergent adverse events*, svTEAEs)
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs);
- zgony;
- infekcje.

6.1 Zilukoplan vs efgartigimod

Bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem oceniano na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) dla zilukoplanu i efgartigimodu w porównaniu z placebo.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu i efgartigimodu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,08 [95%CI: 0,76; 5,56], p=ns).

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu,

częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; EFG vs PLA: RR=0,93 [95%CI: 0,81; 1,1], p=ns; OR=0,67 [95%CI: 0,32; 1,39], p=ns).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]: ZILU vs EFG	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	Chen 2023	2,08 [0,76; 5,56]	ns

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	ZILU vs PLA	1,1 [0,91; 1,3]	ns	1,38 [0,70; 2,73]	ns
	EFG vs PLA	0,93 [0,81; 1,1]	ns	0,67 [0,32; 1,39]	ns

6.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; EFG vs PLA: OR=0,54 [95%CI: 0,15; 1,93], p=ns).

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Porównanie	OR [95%CI]	p
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	ZILU vs PLA	0,85 [0,36; 2,01]	ns
	EFG vs PLA	0,54 [0,15; 1,93]	ns

6.1.3 Ból głowy

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; EFG vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,68; 1,7], p=ns; OR=1,09 [95%CI: 0,58; 2,05], p=ns).

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ból głowy: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Ból głowy	ZILU vs PLA	0,95 [0,47; 1,9]	ns	0,94 [0,41; 2,14]	ns

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
	EFG vs PLA	1,1 [0,68; 1,7]	ns	1,09 [0,58; 2,05]	ns

6.1.4 Biegunka

Wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2023, zarówno po wykluczeniu badania BeatMG, jak i RINOMAX, wykazały **istotnie statystycznie większe częstotliwości występowania biegunki** w przypadku stosowania zilukoplanu niż w przypadku stosowania efgartigimodu (odpowiednio: OR=7,8 [95%CI: 1,4; 67,56], $p<0,05$; OR=7,82 [95%CI: 1,44; 70,15], $p<0,05$).

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z **istotnie statystycznie większą częstotliwością występowania biegunki** niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], $p<0,05$; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], $p<0,05$). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla efgartigimodu i placebo (RR=0,69 [95%CI: 0,26; 1,7], $p=ns$; OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,84], $p=ns$).

Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG lub RINOMAX - biegunka: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]: ZILU vs EFG	p
Biegunka	Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG	7,8 [1,4; 67,56]	<0,05
	Chen 2023 po wykluczeniu badania RINOMAX	7,82 [1,44; 70,15]	<0,05

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - biegunka: ZILU vs EFG.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Biegunka	ZILU vs PLA	5,2 [1,3; 37,0]	<0,05	4,96 [1,04; 23,67]	<0,05
	EFG vs PLA	0,69 [0,26; 1,7]	ns	0,67 [0,24; 1,84]	ns

6.2 Zilukoplan vs rawulizumab

Bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem oceniano na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej oraz wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) dla zilukoplanu i rawulizumabu w porównaniu z placebo.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do rawulizumabu częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,39 [95%CI: 0,55; 3,45], p=ns).

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; RAW vs PLA: RR=1,0 [95%CI: 0,65; 1,5], p=ns; OR=1,00 [95%CI: 0,53; 1,87], p=ns).

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]: ZILU vs RAW	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	Chen 2023	1,39 [0,55; 3,45]	ns

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	ZILU vs PLA	1,1 [0,91; 1,3]	ns	1,38 [0,70; 2,73]	ns
	RAW vs PLA	1,0 [0,65; 1,5]	ns	1,00 [0,53; 1,87]	ns

6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RAW vs PLA: OR=1,62 [95%CI: 0,76; 3,47], p=ns).

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Porównanie	OR [95%CI]	p
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	ZILU vs PLA	0,85 [0,36; 2,01]	ns
	RAW vs PLA	1,62 [0,76; 3,47]	ns

6.2.3 Ból głowy

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu,

częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RAW vs PLA: RR=0,73 [95%CI: 0,40; 1,30], p=ns; OR=0,96 [95%CI: 0,46; 2,00], p=ns).

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ból głowy: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Ból głowy	ZILU vs PLA	0,95 [0,47; 1,9]	ns	0,94 [0,41; 2,14]	ns
	RAW vs PLA	0,73 [0,40; 1,30]	ns	0,96 [0,46; 2,00]	ns

6.2.4 Biegunka

Wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2023, zarówno po wykluczeniu badania BeatMG, jak i RINOMAX, wykazały zbliżone częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu i rawulizumabu (odpowiednio: OR=4,18 [95%CI: 0,82; 33,83], p=ns; OR=4,2 [95%CI: 0,83; 34,77], p=ns).

Wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) przedstawione w opracowaniu wtórnym Chen 2023 wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z **istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki** niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla rawulizumabu i placebo (RR=1,3 [95%CI: 0,59; 2,7], p=ns; OR=1,30 [95%CI: 0,55; 3,08], p=ns).

Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG lub RINOMAX - biegunka: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]: ZILU vs RAW	p
Biegunka	Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG	4,18 [0,82; 33,83]	ns
	Chen 2023 po wykluczeniu badania RINOMAX	4,2 [0,83; 34,77]	ns

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - biegunka: ZILU vs RAW.

Punkt końcowy	Porównanie	RR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
Biegunka	ZILU vs PLA	5,2 [1,3; 37,0]	<0,05	4,96 [1,04; 23,67]	<0,05
	RAW vs PLA	1,3 [0,59; 2,7]	ns	1,30 [0,55; 3,08]	ns

6.3 Zilukoplan vs placebo

Bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z placebo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego fazy III (badanie RAISE). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej interwencji.

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA.

Zdarzenia niepożądane	ZILU (N=86)	PLA (N=88)
sTEAE, n (%)	11 (13)	13 (15)
Pogorszenie miastonii, n (%)	2 (2)	5 (6)
COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19, n (%)	1 (1)	3 (3)
Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs, n (%)	4 (5)	2 (2)
trTEAEs, n (%)	28 (33)	22 (25)
svTEAEs, n (%)	10 (12)	11 (13)
Zgony*, n (%)	1 (1)	1 (1)
TEAEs**, n (%)	66 (77)	62 (70)
Zasinienie w miejscu podania, n (%)	14 (16)	8 (9)
Ból głowy, n (%)	13 (15)	14 (16)
Biegunka, n (%)	9 (10)	2 (2)
Pogorszenie miastonii, n (%)	9 [^] (10)	8 [^] (9)
Ból w miejscu podania, n (%)	8 (9)	3 (3)
Stłuczenie, n (%)	7 (8)	3 (3)
Wzrost aktywności lipazy, n (%)	7 (8)	1 (1)
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	7 (8)	4 (5)
Wzrost aktywności amylazy, n (%)	5 (6)	2 (2)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	5 (6)	3 (3)
Wysypka, n (%)	3 (3)	5 (6)
Wymioty, n (%)	3 (3)	5 (6)
Infekcje, n (%)	23 (27)	16 (18)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	12 (14)	6 (7)

PLA - placebo; sTEAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *serious treatment emergent adverse events*); svTEAEs - zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w czasie leczenia (ang. *severe treatment emergent adverse events*); TEAEs - zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); trTEAEs - TEAEs związane z leczeniem (ang. *treatment-related treatment emergent adverse events*); ZILU - zilukoplan.

* Żaden ze zgonów tj. ten który wystąpił na skutek krwotoku mózgowego w grupie placebo oraz na skutek COVID-19 w grupie zilukoplanu nie został uznany za związany z przyjmowaną interwencją; **wymienione poszczególne TEAEs obejmowały zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup; [^] 2 pacjentów z grupy ZILU i 8 pacjentów z grupy PLA otrzymało leczenie ratunkowe.

6.3.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs)

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu RAISE, ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w czasie leczenia (ang. *serious treatment emergent adverse events*, sTEAEs) odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w grupie ZILU i PLA (13% vs 15%): OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

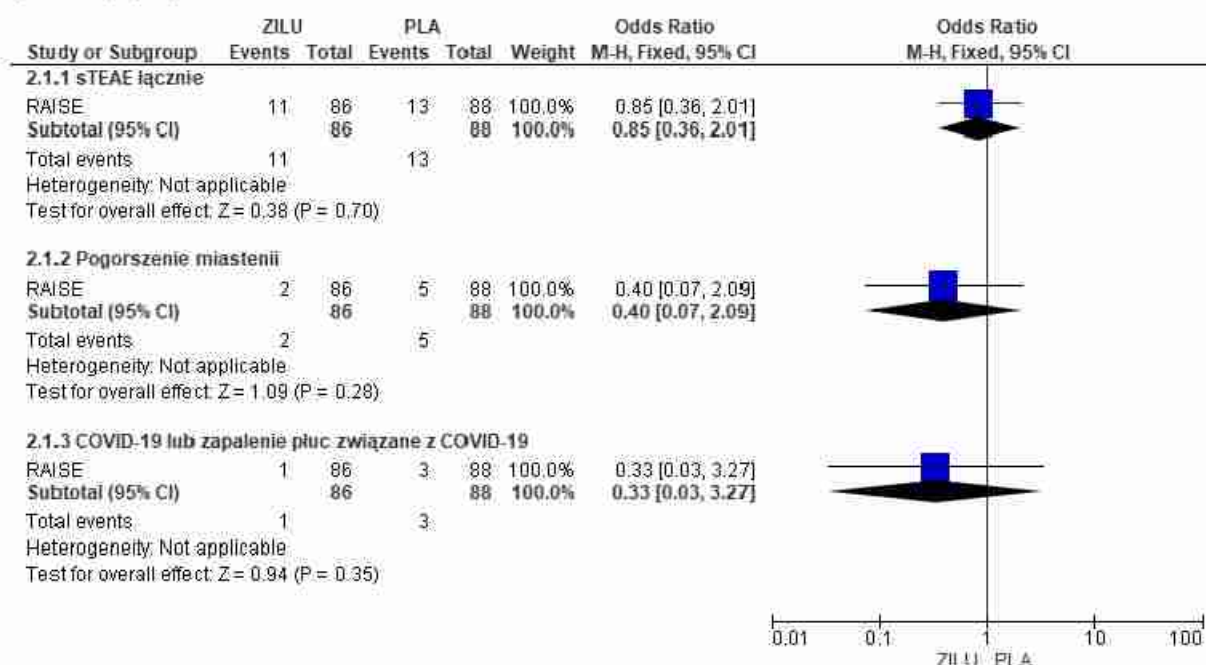
Poszczególne sTEAEs również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

- pogorszenie miastonii (2% vs 6%): OR=0,40 [95%CI: 0,07; 2,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19 (1% vs 3%): OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

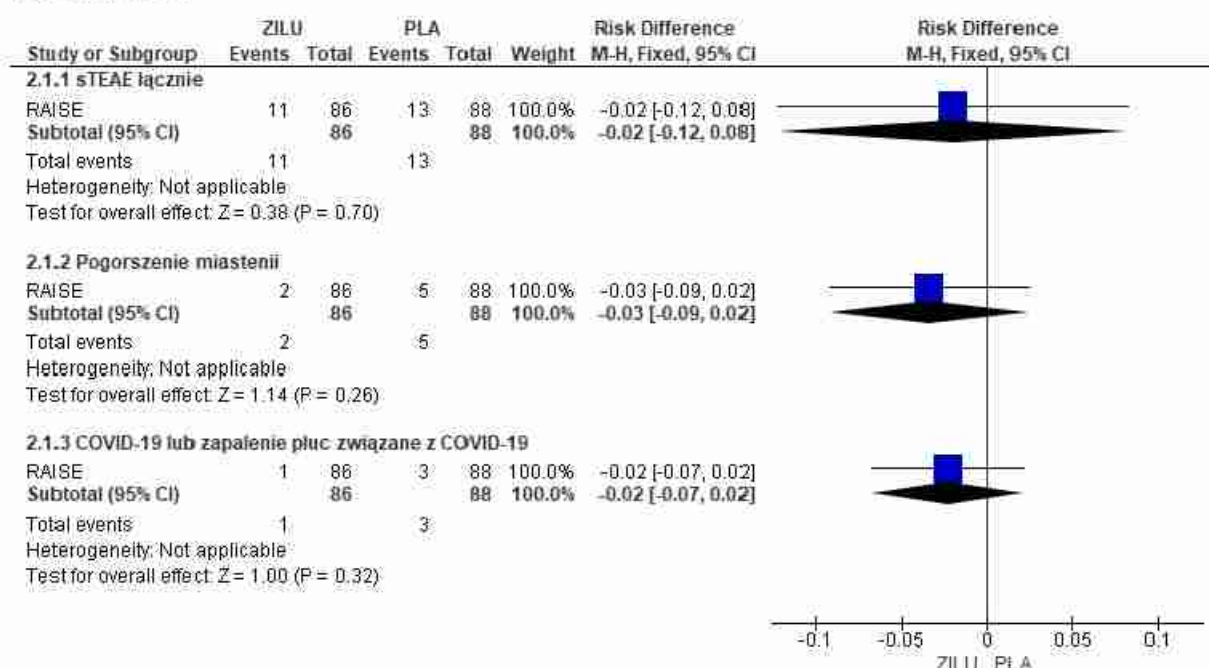
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs).

Zdarzenia niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
sTEAE	11 (13) / 13 (15)	86 / 88	0,85 [0,36; 2,01]	ns	-0,02 [-0,12; 0,08]	ns	na
Pogorszenie miastonii	2 (2) / 5 (6)	86 / 88	0,40 [0,07; 2,09]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na
COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19	1 (1) / 3 (3)	86 / 88	0,33 [0,03; 3,27]	ns	-0,02 [-0,07; 0,02]	ns	na

Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR).



Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD).



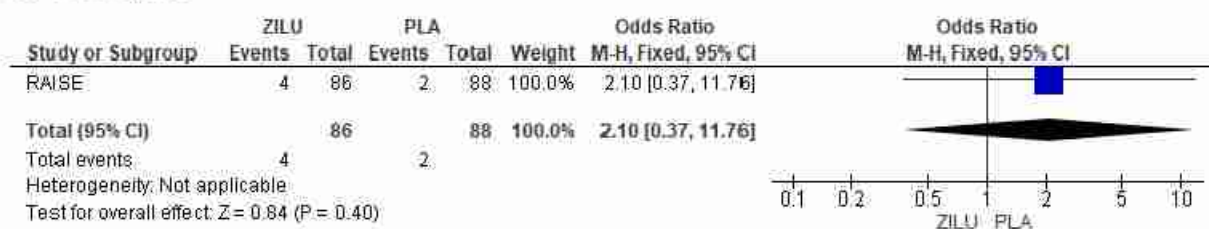
6.3.2 Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla okresu obserwacji równego 12 tygodni wskazują, że porównywalny odsetek chorych w grupie zilukoplanu i placebo przerwał leczenie ze względu na występowanie TEAEs (5% vs 2%): OR=2,10 [95%CI: 0,37; 11,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

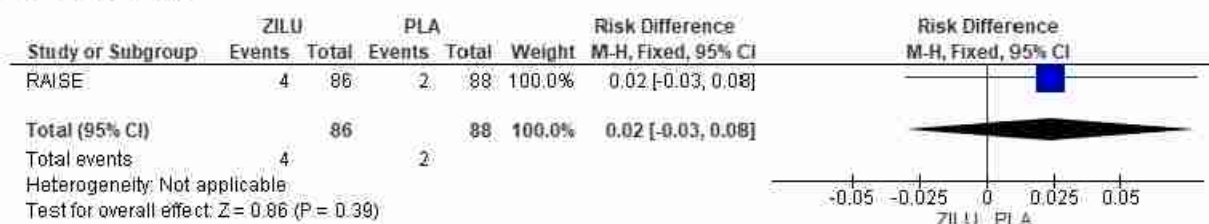
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs	4 (5) / 2 (2)	86/88	2,10 [0,37; 11,76]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na

Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs (OR).



Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs (RD).



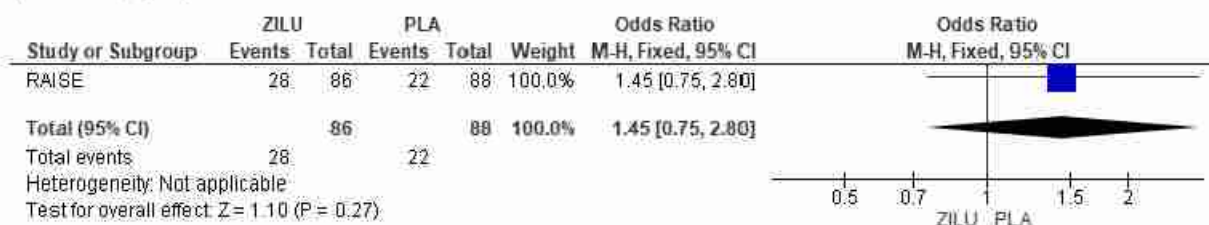
6.3.3 TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs)

Zgodnie z wynikami analizy dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (33% vs 25%): OR=1,45 [95%CI: 0,75; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

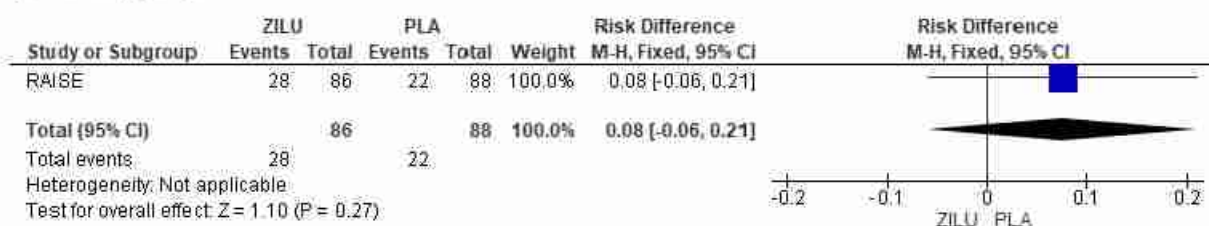
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
trTEAEs	28 (33) / 22 (25)	86/88	1,45 [0,75; 2,80]	ns	0,08 [-0,06; 0,21]	ns	na

Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs) (OR).



Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs) (RD).



6.3.4 Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs)

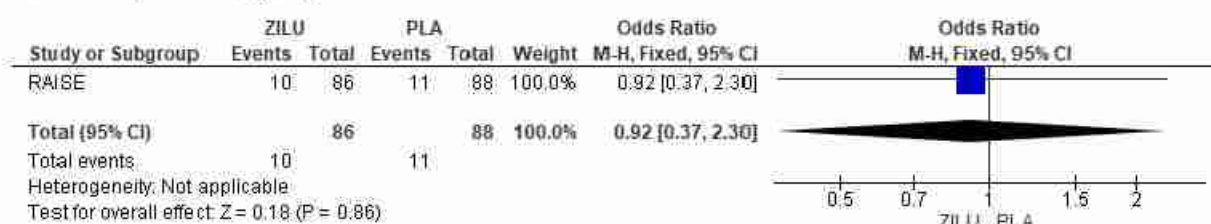
Na podstawie analizy bezpieczeństwa w badaniu RAISE oszacowano, że zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniały w czasie leczenia (ang. *severe Treatment Emergent Adverse Events*, svTEAEs) występowały z porównywalną częstością w grupie

zilukoplanu i placebo (12% vs 13%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [95%CI:-0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

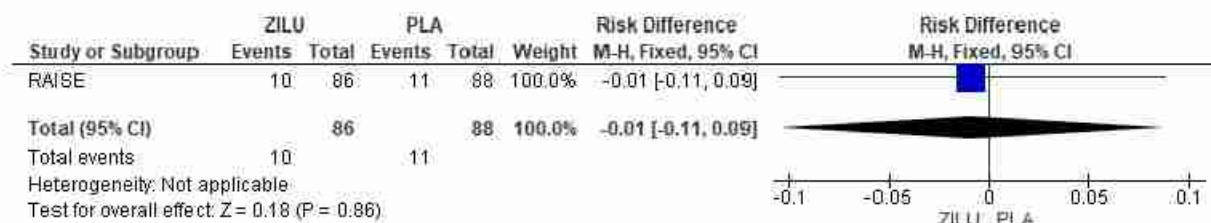
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
svTEAE	10 (12) / 11 (13)	86/88	0,92 [0,37; 2,30]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na

Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs) (OR).



Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs) (RD).



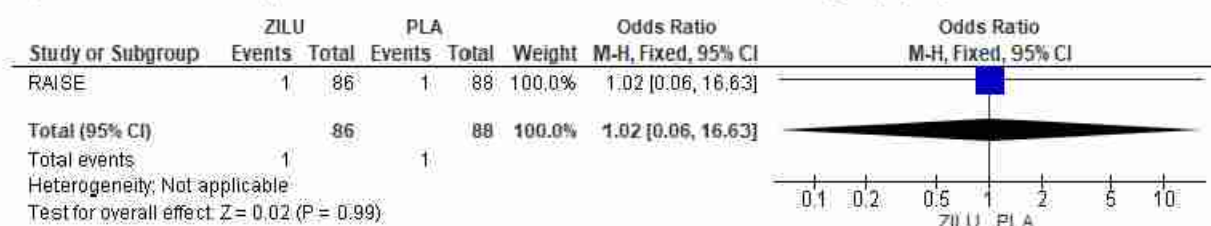
6.3.5 Zgony

Porównanie odsetków zgonów w grupach zilukoplanu i placebo w badaniu RAISE wykazało, że występowały one z porównywalną częstością w obydwu grupach (1% vs 1%): OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,63], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

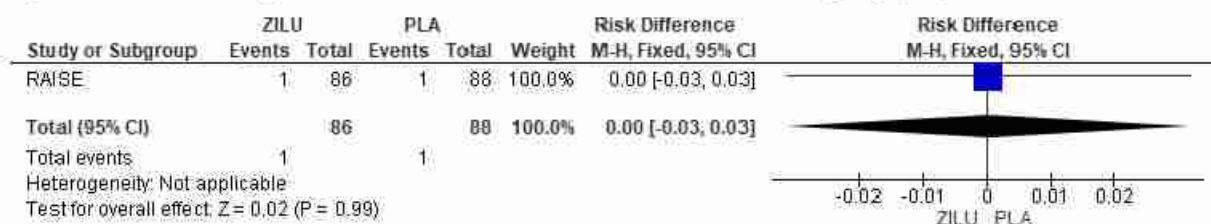
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	1 (1) / 1 (1)	86/88	1,02 [0,06; 16,63]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na

Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony (OR).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony (RD).



6.3.6 Zdarzenia niepożądane (TEAEs)

Analiza, dotycząca porównania bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem zilukoplanu w porównaniu z placebo wykazała, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (77% vs 70%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na. Ze zbliżoną częstością występowała również większość poszczególnych TEAEs takich jak:

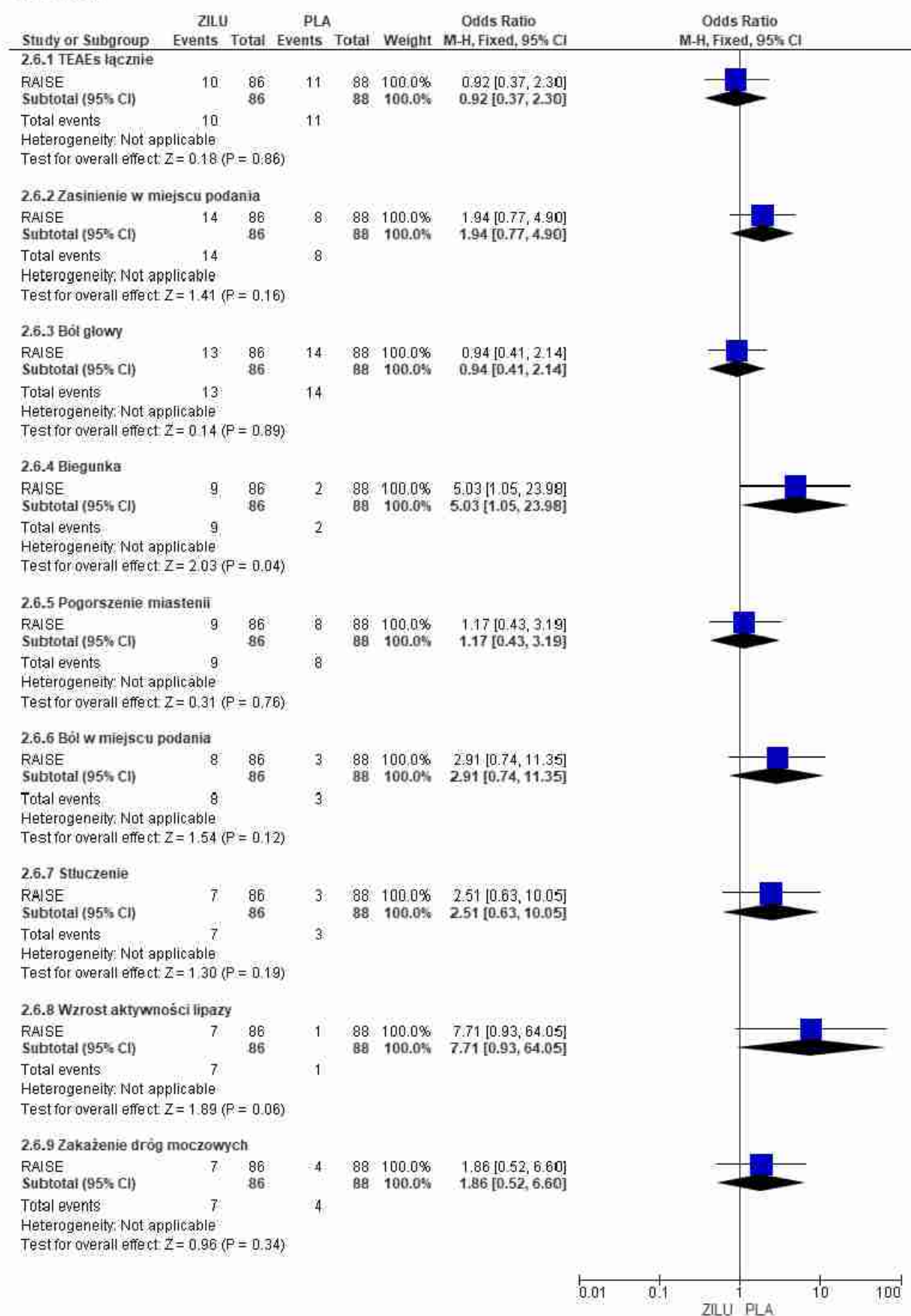
- Zasinienie w miejscu podania (16% vs 9%): OR=1,94 [95%CI: 0,77; 4,90], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Ból głowy(15% vs 16%): OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Pogorszenie miastonii (10% vs 9%): OR=1,17 [95%CI: 0,43; 3,19], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Ból w miejscu podania (9% vs 3%): OR=2,91 [95%CI: 0,74; 11,35], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Stłuczenie (8% vs 3%): OR=2,51 [95%CI: 0,63; 10,05], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Zakażenie dróg moczowych (8% vs 5%): OR=1,86 [95%CI: 0,52; 6,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Wzrost aktywności amylazy (6% vs 2%): OR=2,65 [95%CI: 0,50; 14,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Zapalenie nosogardzieli (6% vs 3%): OR=1,75 [95%CI: 0,40; 7,56], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Wysypka (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Wymioty (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie zilukoplanu występowała jedynie biegunka (10% vs 2%): OR=5,03 [95%CI: 1,05; 23,98], p=0,04; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=12 [95%CI: 6; 98] oraz wzrost aktywności lipazy, w przypadku którego istotność statystyczną osiągnięto jedynie w zakresie parametru bezwzględnego (8% vs 1%): OR=7,71 [95%CI: 0,93; 64,05], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}= 14 [95%CI: 7;122].

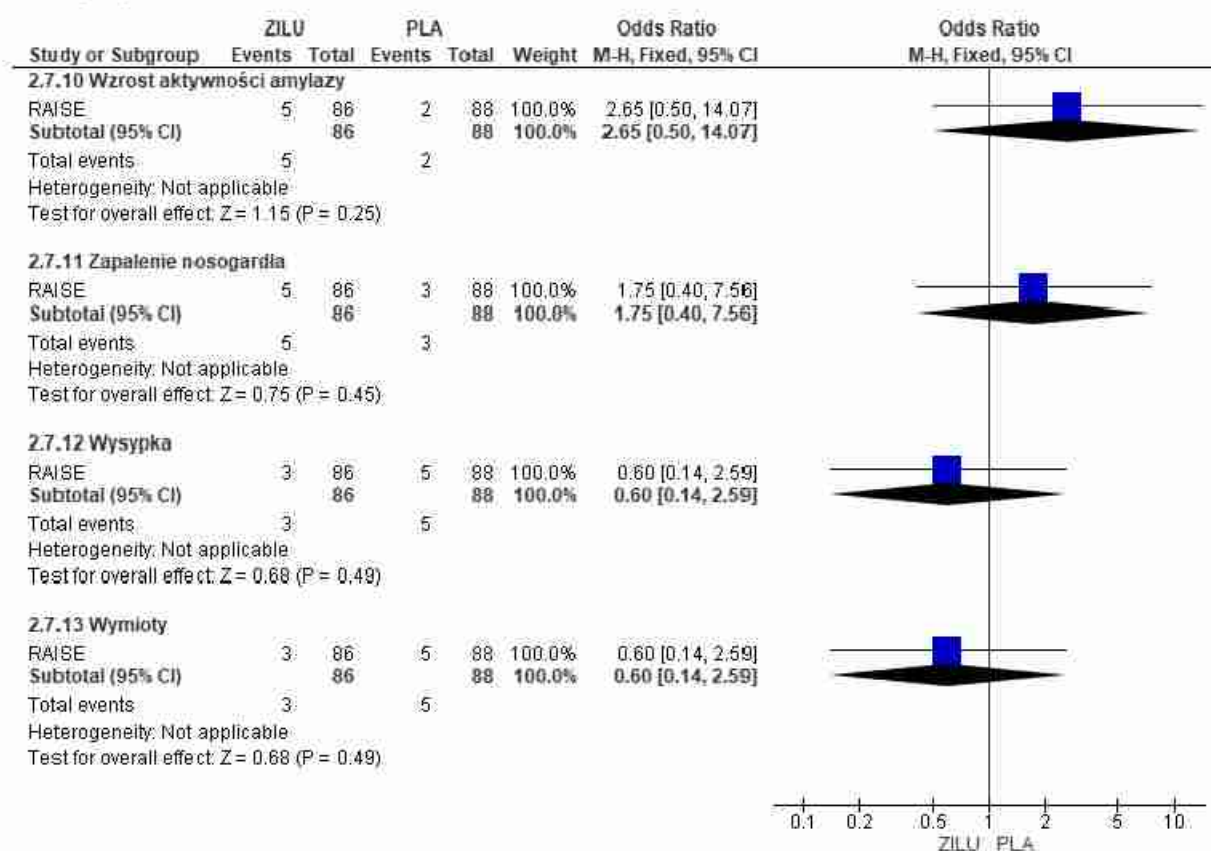
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs).

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TEAEs	66 (77)/ 62 (70)	86/ 88	0,92 [0,37; 2,30]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na
Zasinienie w miejscu podania	14 (16)/ 8 (9)	86/ 88	1,94 [0,77; 4,90]	ns	0,07 [-0,03; 0,17]	ns	na
Ból głowy	13 (15)/ 14 (16)	86/ 88	0,94 [0,41; 2,14]	ns	-0,01 [-0,12; 0,10]	ns	na
Biegunka	9 (10)/ 2 (2)	86/ 88	5,03 [1,05; 23,98]	0,04	0,08 [0,01; 0,15]	0,03	12 [6; 98]
Pogorszenie miastonii	9 (10)/ 8 (9)	86/ 88	1,17 [0,43; 3,19]	ns	0,01 [-0,07; 0,10]	ns	na
Ból w miejscu podania	8 (9)/ 3 (3)	86/ 88	2,91 [0,74; 11,35]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
Stłuczenie	7 (8)/ 3 (3)	86/ 88	2,51 [0,63; 10,05]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na
Wzrost aktywności lipazy	7 (8)/ 1 (1)	86/ 88	7,71 [0,93; 64,05]	ns	0,07 [0,01; 0,13]	0,03	14 [7;122]
Zakażenie dróg moczowych	7 (8)/ 4 (5)	86/ 88	1,86 [0,52; 6,60]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
Wzrost aktywności amylazy	5 (6)/ 2 (2)	86/ 88	2,65 [0,50; 14,07]	ns	0,04 [-0,02; 0,09]	ns	na
Zapalenie nosogardzieli	5 (6)/ 3 (3)	86/ 88	1,75 [0,40; 7,56]	ns	0,02 [-0,04; 0,09]	ns	na
Wysypka	3 (3)/ 5 (6)	86/ 88	0,60 [0,14; 2,59]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
Wymioty	3 (3)/ 5 (6)	86/ 88	0,60 [0,14; 2,59]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

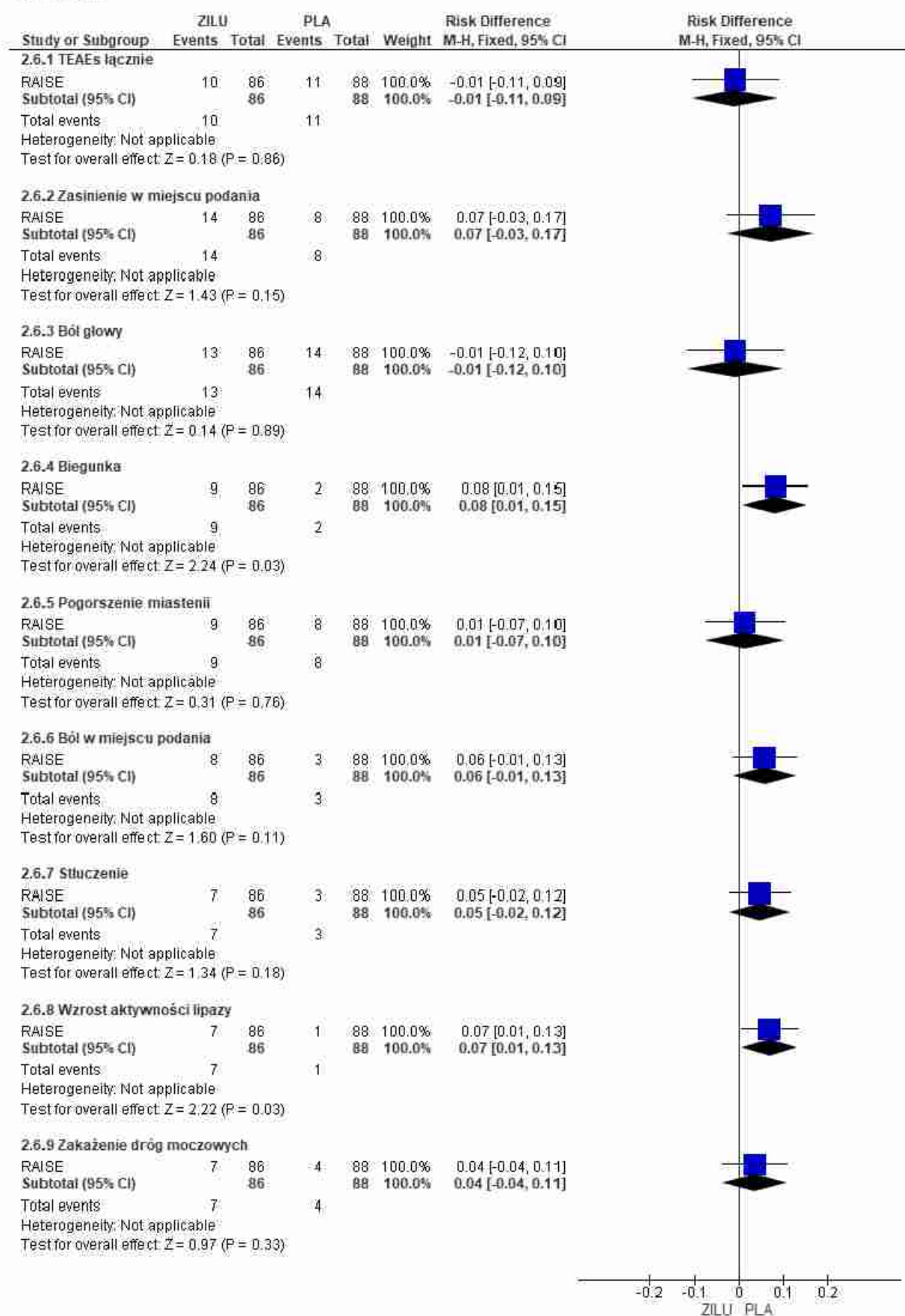
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.1 (OR).



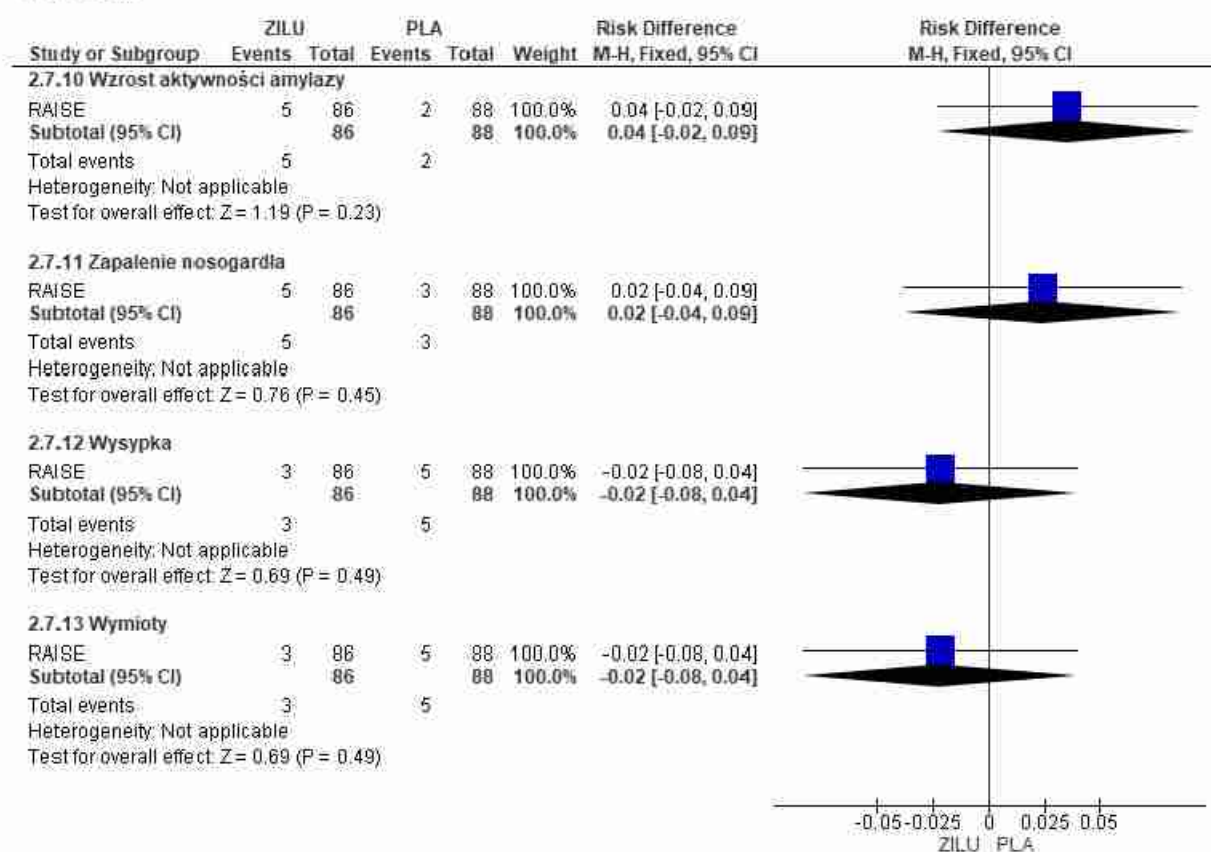
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.2 (OR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.1 (RD).



Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.2 (RD).



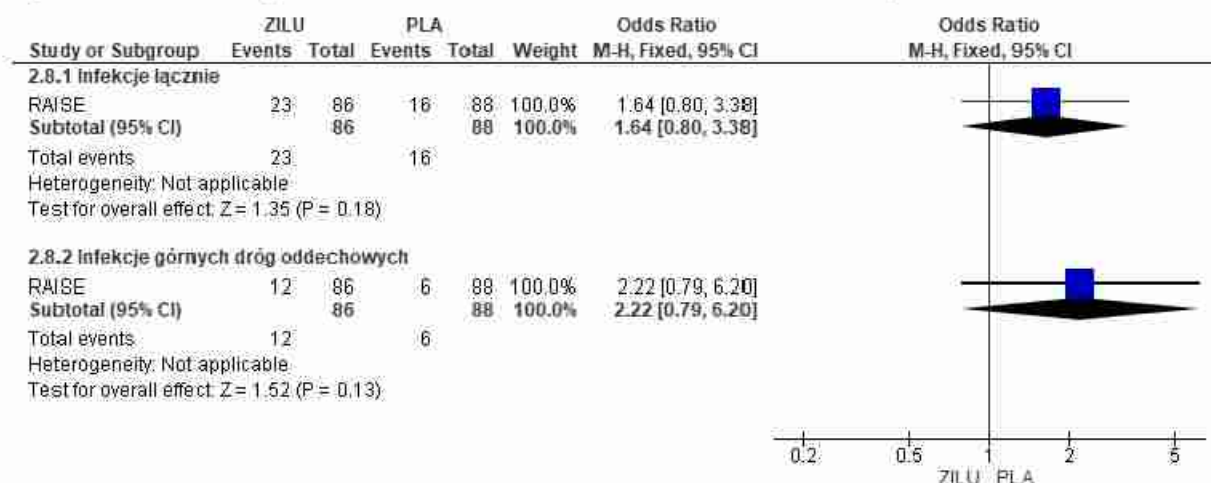
6.3.7 Infekcje

W badaniu RAISE wykazano, że infekcje występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (27% vs 18%): OR=1,64 [95%CI: 0,80; 3,38], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na. Najczęściej odnotowywano występowanie infekcji górnych dróg oddechowych, które również pojawiały się ze zbliżoną częstością w grupie zilukoplanu i placebo (14% vs 7%): OR=2,22 [95%CI: 0,79; 6,20], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na.

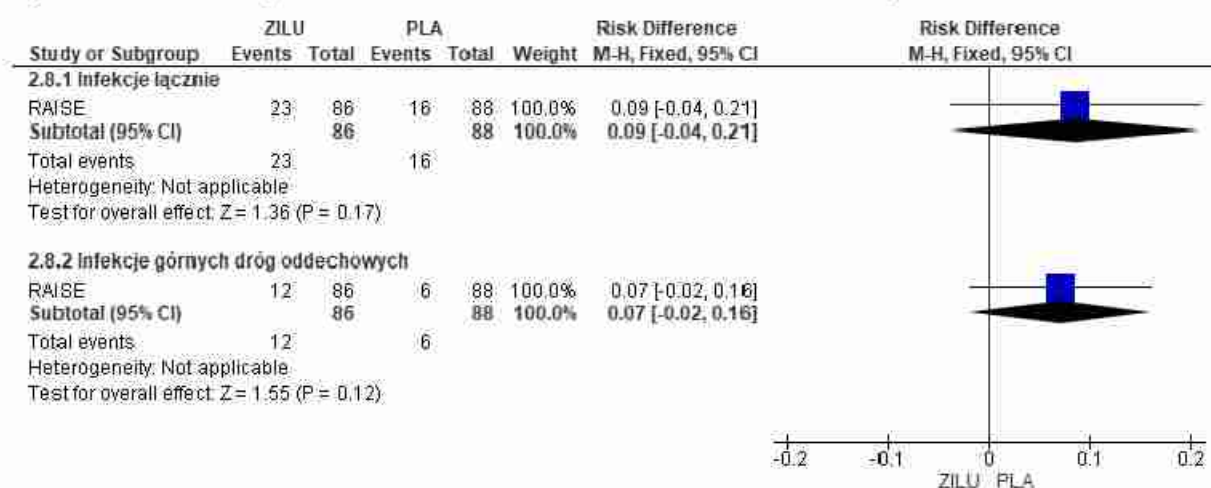
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje	23 (27) / 16 (18)	86/88	1,64 [0,80; 3,38]	ns	0,09 [-0,04; 0,21]	ns	na
Infekcje górnych dróg oddechowych	12 (14) / 6 (7)	86/88	2,22 [0,79; 6,20]	ns	0,07 [-0,02; 0,16]	ns	na

Ryc. 37. Analiza bezpieczeñstwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.



Ryc. 38. Analiza bezpieczeñstwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.



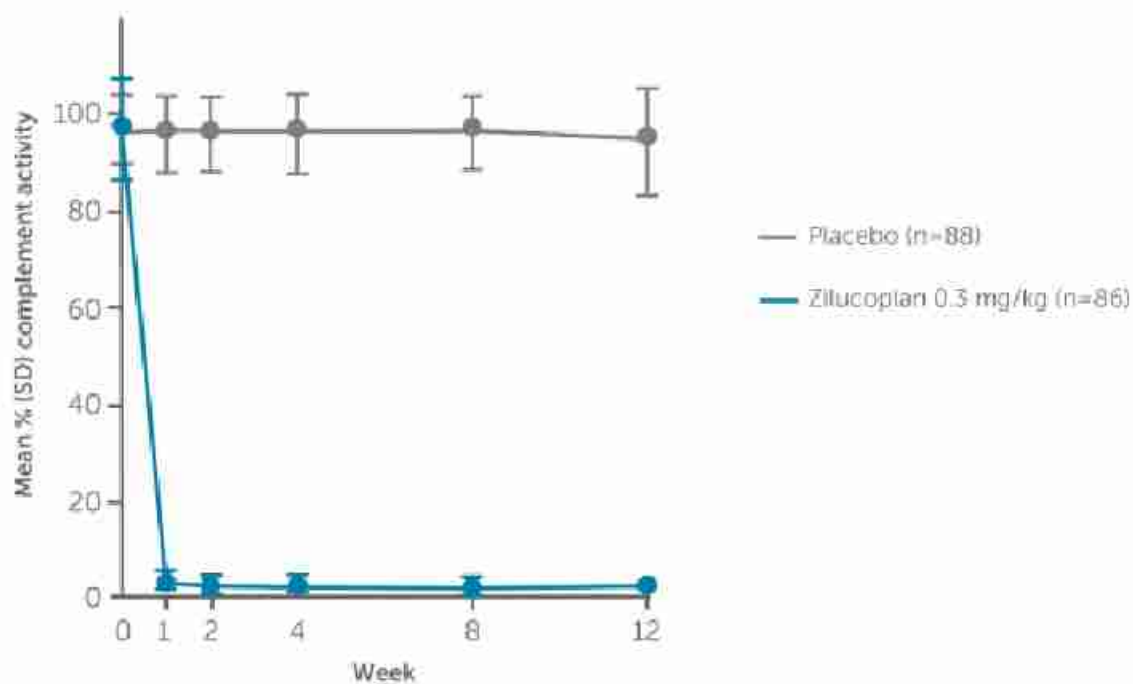
6.3.8 Pozostałe punkty końcowe oraz farmakodynamika

W przebiegu badania RAISE nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami ZILU i PLA w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeñstwa tj. wynikami badañ laboratoryjnych, parametrami życiowymi, masą ciała oraz EKG, z wyjątkiem wzrostu liczby eozynofilii, poziomu amylazy i lipazy (dane nieopublikowane). W większości przypadków wzrost danego parametru miał charakter przejściowy i żaden z nich nie prowadził do przerwania leczenia. Wzrost liczby eozynofilii u żadnego z pacjentów nie był związany z klinicznie istotnym upośledzeniem organów. W przebiegu badania nie zgłaszano występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki.

W trakcie trwania badania RAISE nie zgłoszono żadnych zachowań samobójczych lub służących samookaleczeniu bez zamiaru samobójczego.

Analiza farmakodynamiczna, przeprowadzona za pomocą lizy krwinek czerwonych pochodzących od owcy (ang. *sheep red blood cells*, sRBC) wykazała szybkie (już od 1. tygodnia terapii), całkowite zahamowanie klasycznego szlaku układu dopełniacza aż do ostatniego, 12. tygodnia terapii (patrz Ryc. 39).

Ryc. 39. Średni poziom zahamowania układu dopełniacza, mierzony w teście lizy sRBC w każdym wyznaczonych punkcie czasowym w badaniu RAISE.



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 8 lipca 2025 r. (patrz rozdz. 3.2).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla zilukoplanu stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii.

8 Dodatkowe dowody naukowe - porównanie z placebo

8.1 Howard 2020

Badanie Howard 2020 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy II z grupą kontrolną w postaci placebo, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w dawkach 0,3 i 0,1 mg/kg/d oraz placebo, stosowanych w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Celem badania była wstępna ocena aktywności klinicznej oraz wybór odpowiedniej dawki zilukoplanu do zastosowania w badaniu klinicznym fazy III. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni.

Pacjentów rekrutowano z 25 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej i randomizowano w stosunku 1:1:1, w okresie od grudnia do sierpnia 2018 r. Do grupy ZILU_{0,1 mg/kg} i PLA włączono po 15 chorych, a do grupy ZILU_{0,3 mg/kg} - 14 chorych. Kluczowe kryteria włączenia obejmowały m.in. wiek od 18. do 85. roku życia, klinicznie potwierdzoną diagnozę miastonii (klasa II-IVa wg klasyfikacji MGFA), obecność przeciwciał przeciwko AChR, wynik QMG ≥ 12 pkt oraz co najmniej cztery jego domeny punktowane ≥ 2 pkt., brak zmian w standardowej terapii miastonii w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, brak tymektomii w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestosowanie dożylnych immunoglobulin (ang. *intravenous immunoglobulin*, IVIg) oraz brak wymiany osocza (ang. *plasma exchange*, PLEX) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, a także nieprzyjmowanie rytuksymabu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.

Z uwagi na to, iż zalecaną według ChPL dawką preparatu Zilbrysq® jest 0,3 mg/kg, niniejsza analiza dotycząca badania Howard 2020 skupia się w pierwszej kolejności na ocenie wyników dotyczących zilukoplanu stosowanego we wspomnianej dawce.

44 z 45 pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przypisaną im interwencję, ukończyło 12-tygodniowy okres trwania badania.

8.1.1 Analiza skuteczności

Analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badania Howard 2020 wykazała, że zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg prowadzi do istotnie statystycznie³ większej w porównaniu do placebo oraz klinicznie istotnej redukcji (w 12 tyg. terapii vs *baseline*) następujących wyników:

- QMG (-6,0 vs -3,2): LSM=-2,8 pkt (SEM=1,7), p=0,05 (patrz Ryc. 40 A);
- MG-ADL (-3,4 vs -1,1): LSM=-2,3 pkt (SEM=1,3), p=0,04 (patrz Ryc. 40 B);
- MG-QoL 15r (-5,9 vs -2,1): LSM=-3,7 pkt (SEM=2,4), p=0,06 (patrz Ryc. 40 C);
- MGC (-7,4 vs -3,3): LSM=-4,1 pkt (SEM=2,2), p=0,04 (patrz Ryc. 40 D).

³ W badaniu Howard 2020 wynik uznawano za istotny statystycznie przy p<0,10.

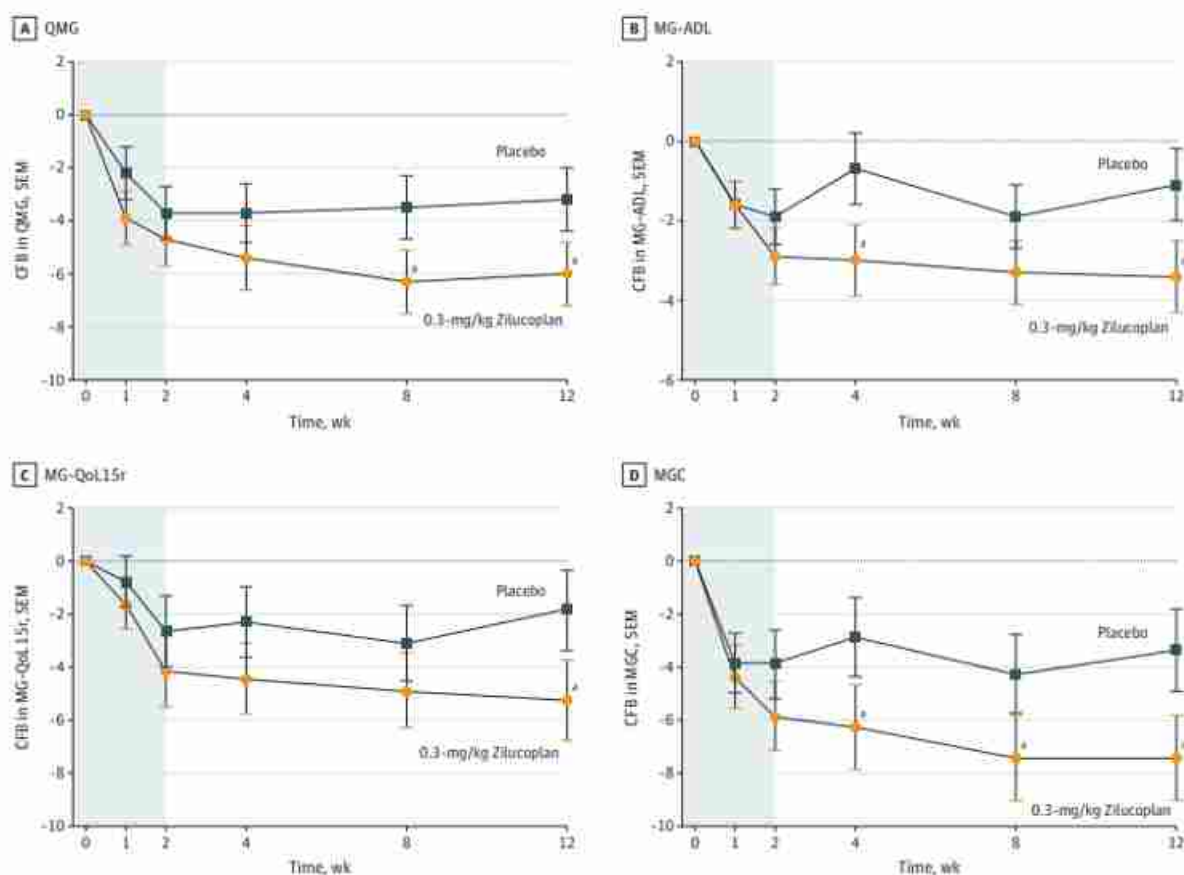
Tab. 59. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Howard 2020.

Parametr	ZILU _{0,3} mg/kg (N=14)	PLA (N=15)	ZILU _{0,3} mg/kg vs PLA,	ZILU _{0,1} mg/kg (N=15)	ZILU _{0,1} mg/kg vs PLA
QMG*	-6,0 (1,2)	-3,2 (1,2)	-2,8 (1,7), p=0,05	-5,5 (1,2)	-2,3 (1,7), p=0,09
MG-ADL*	-3,4 (0,9)	-1,1 (0,9)	-2,3 (1,3), p=0,04	-3,3 (0,9)	-2,2 (1,3), p=0,05
MG-QoL 15r*	-5,9 (1,7)	-2,1 (1,7)	-3,7 (2,4), p=0,06	-7,4 (1,7)	-5,3 (2,4), p=0,02
MGC	-7,4 (1,6)	-3,3 (1,6)	-4,1 (2,2), p=0,04	-5,3 (1,5)	-2,0 (2,2), p=ns
Redukcja QMG ≥3, n (%)	10 (71,4)	8 (53,3)	na, p=ns	10 (66,7)	na, p=ns
Zastosowanie terapii ratun- kowej, n (%)	0	3 (20,0)	na, p=ns	1 (6,7)	na, p=ns
MSE, n (%)	5 (36)	2 (13)	na, p=ns	4 (27)	na, p=ns

MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MGC - złożona skala oceny miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); MG-QoL 15r - ang. *myasthenia gravis quality of life 15-item revised*; MSE - minimalne nasilenie objawów (ang. *minimal symptom expression*, MSE); QMG - skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); PLA - placebo; ZILU - zilukoplan.

* Wyniki raportowano jako LSM (SEM).

Ryc. 40. Zmiany w 12. tygodniu terapii, w porównaniu ze stanem wyjściowym, wyników następujących parametrów: A) QMG; B) MG-ADL; C) MG-QoL 15r; D) MGC w grupach ZILU_{0,3} mg/kg i PLA w badaniu Howard 2020.

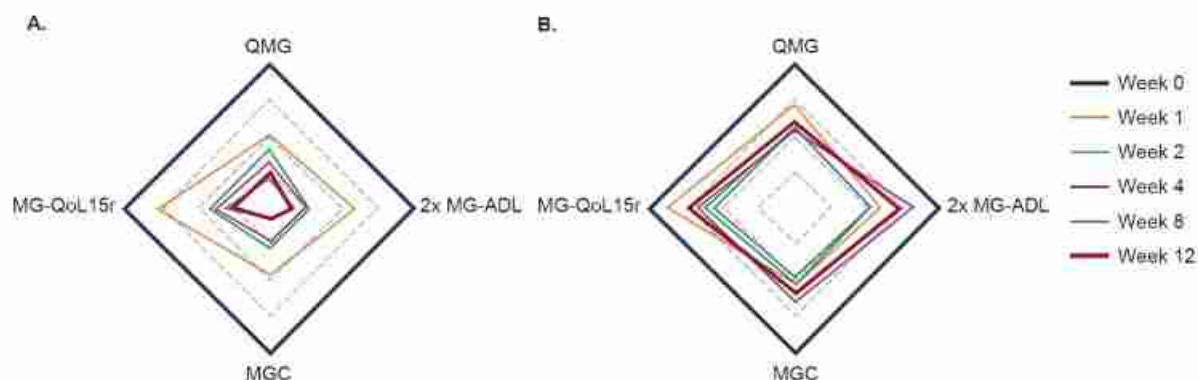


^a W badaniu Howard 2020 wynik uznawano za istotny statystycznie przy $p < 0,10$.

W badaniu Howard 2020 zaobserwowano spójność pomiędzy wynikami zmian parametrów MG-ADL, QMG, MG-QoL 15r i MGC w ocenianych grupach. Odnotowane wyniki ponadto

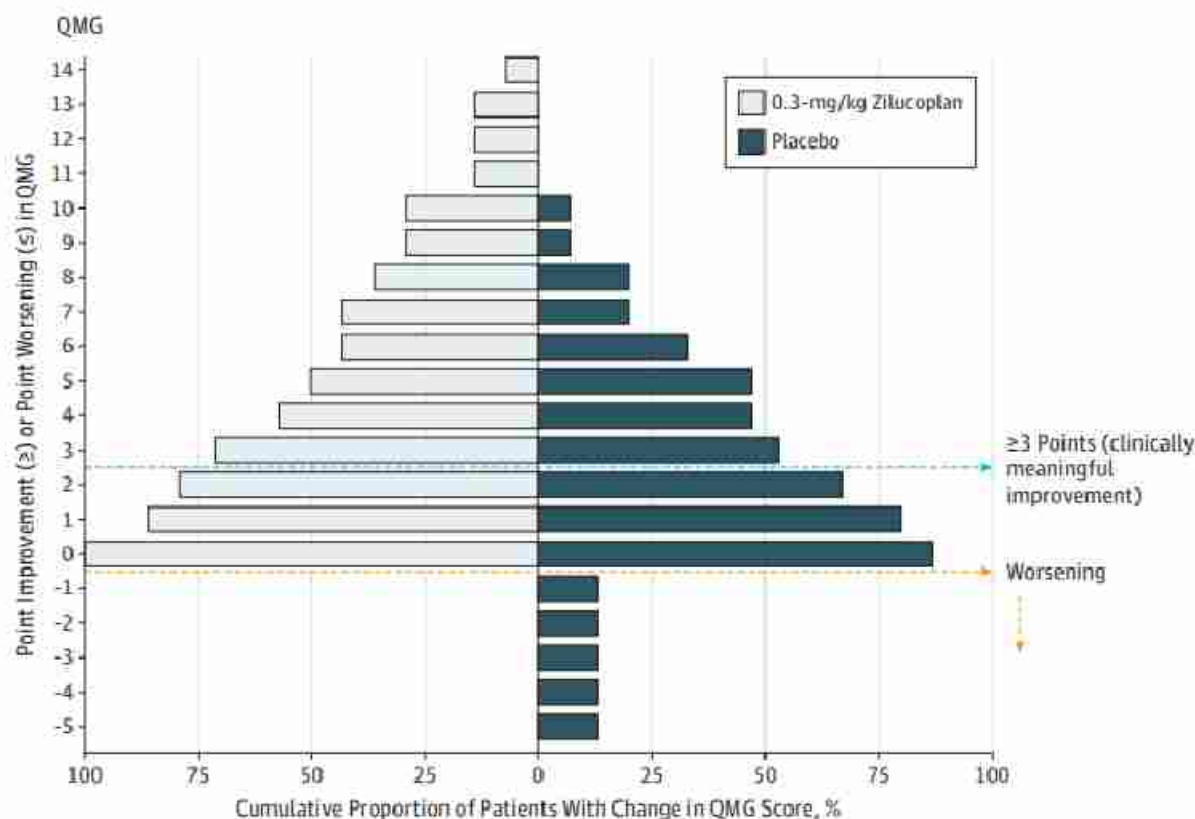
przemawiały za ciągłą poprawą zmian ocenianych parametrów w grupie zilukoplanu 0,3 mg/kg w czasie (patrz Ryc. 41 A). W przypadku grupy placebo, zauważalna poprawa uwidoczniła się w 1. tygodniu terapii, w kolejnych tygodniach badania dostrzegalne są z kolei wahania w zmianach ocenianych parametrów (patrz Ryc. 41 B).

Ryc. 41. Wykresy radarowe potwierdzające spójność wyników w zakresie 4 ocenianych punktów końcowych u chorych przyjmujących w badaniu Howard 2020 A) zilukoplan 0,3 mg/kg; B) placebo.



Wyższy odsetek chorych w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo uzyskał redukcję wyniku QMG o co najmniej 3 pkt (w 12 tyg. terapii vs *baseline*). Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (patrz Tab. 59). Poprawa QMG w grupie zilukoplanu wynikała ze stopniowo poprawiających się wyników, u żadnego z pacjentów leczonych zilukoplanem 0,3 mg/kg nie stwierdzono ponadto pogorszenia wyniku QMG w przeciwieństwie do placebo - patrz Ryc. 42.

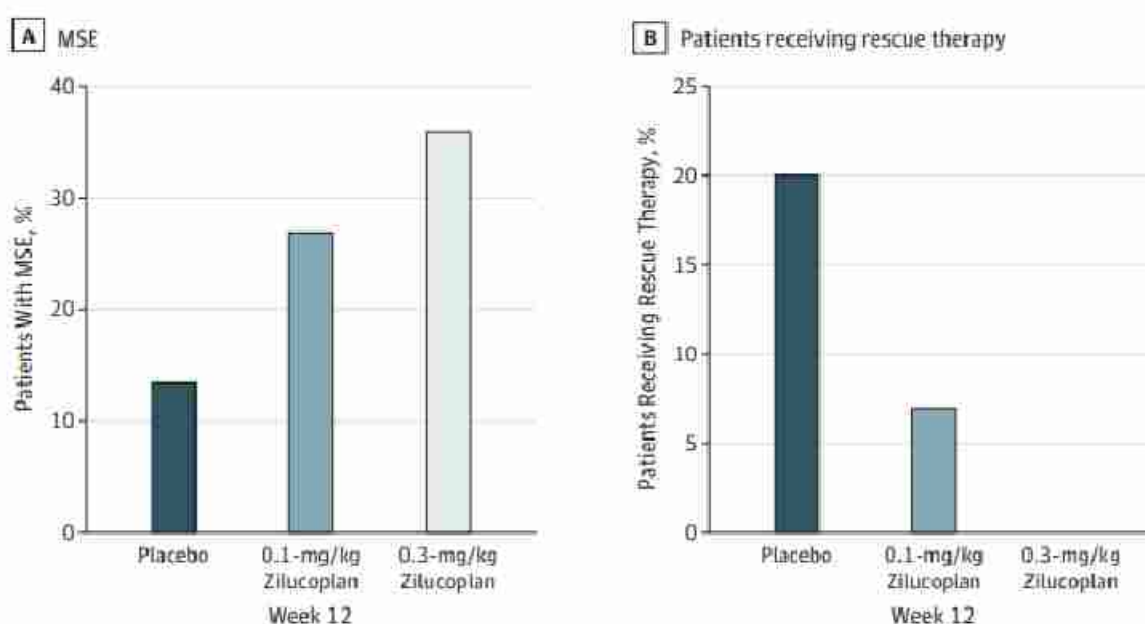
Ryc. 42. Zmiana wyników QMG w 12. tygodniu badania Howard 2020 w porównaniu ze stanem wyjściowym w grupie ZILU_{0,3 mg/kg} oraz PLA.



Odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (ang. *minimal symptom expression*, MSE) – zdefiniowane jako wynik MG-ADL w zakresie 0-1 pkt – również był wyższy w grupie ZILU_{0,3} mg/kg w odniesieniu do placebo. Różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła jednak istotności statystycznej (patrz Ryc. 43 A).

W przypadku odsetka chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe (IVIg lub PLEX), zilukoplan również okazał się skuteczniejszy – w grupie ZILU_{0,3} mg/kg u żadnego z chorych nie było konieczności stosowania terapii ratunkowej, w grupie ZILU_{0,1} mg/kg leczenie ratunkowe zastosowano u 1 (7%) pacjenta, a w grupie placebo u 3 (20%). Różnice pomiędzy grupami ZILU_{0,3} mg/kg vs PLA oraz ZILU_{0,1} mg/kg vs PLA wykazują tendencje na korzyść zilukoplanu, nie osiągnęły one istotności statystycznej (patrz Ryc. 43 B).

Ryc. 43. Odsetki chorych: A) osiągających MSE; B) u których zastosowano leczenie ratunkowe w zależności od grupy w badaniu Howard 2020.



8.1.2 Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona w badaniu Howard 2020 analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach zilukoplanu w porównaniu z placebo. W większości przypadków miały one charakter łagodny, nie były związane z zastosowanym leczeniem oraz ulegały samoistnemu złagodzeniu bez konieczności modyfikacji stosowanego schematu terapeutycznego. W przebiegu badania nie odnotowano przypadków infekcji meningokokami, zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu oraz zgonów. Nie wykryto również przeciwciał przeciwlękowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADAs). Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Howard 2020: ZILU vs PLA.

Zdarzenia niepożądane	ZILU _{0,3} mg/kg (N=14)	ZILU _{0,1} mg/kg (N=15)	PLA (N=15)
AEs, n (%)	12 (86)	12 (80)	12 (80)
trAEs*, n (%)	3 (21)	8 (53)	3 (20)
Nudności, n (%)	0	2 (13)	0

Zdarzenia niepożądane	ZILU _{0,3 mg/kg} (N=14)	ZILU _{0,1 mg/kg} (N=15)	PLA (N=15)
Zasinienie w miejscu podania, n (%)	0	2 (13)	1 (7)
Strup w miejscu podania, n (%)	0	3 (20)	0
Stłuczenie, n (%)	1 (7)	1 (7)	0
Ból głowy, n (%)	2 (14)	4 (27)	1 (7)
trsAEs, n (%)	0	0	0
Miejscowa reakcja po iniekcji leku, n (%)	3 (21)	4 (27)	2 (13)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); PLA – placebo; trsAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); trsAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related serious adverse events*); ZILU – zilukoplan.

* Poszczególne trsAEs obejmowały zdarzenia, które wystąpiły u więcej niż 1 chorego.

8.1.3 Podsumowanie i wnioski

Wyniki 12-tygodniowego badania Howard 2020 wskazują na możliwość uzyskiwania szybkiej, znaczącej i trwałej poprawy u szerokiej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR. W przebiegu badania uzyskano istotną statystycznie większą poprawę wyników QMG, MG-ADL, MG-QoL 15r oraz MGC w grupie zilukoplanu 0,3 mg/kg w porównaniu z placebo. Zilukoplan w terapii dodanej był ponadto dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego profil bezpieczeństwa okazał się zbliżony do profilu bezpieczeństwa chorych przyjmujących terapię standardową + placebo. Badanie Howard 2020, ze względu na osiąganie największych korzyści terapeutycznych w grupie zilukoplanu 0,3 mg/kg, umożliwiło również wybranie odpowiedniej dawki zilukoplanu – tj. dawki 0,3 mg/kg, którą posłużono się w badaniu klinicznym fazy III.

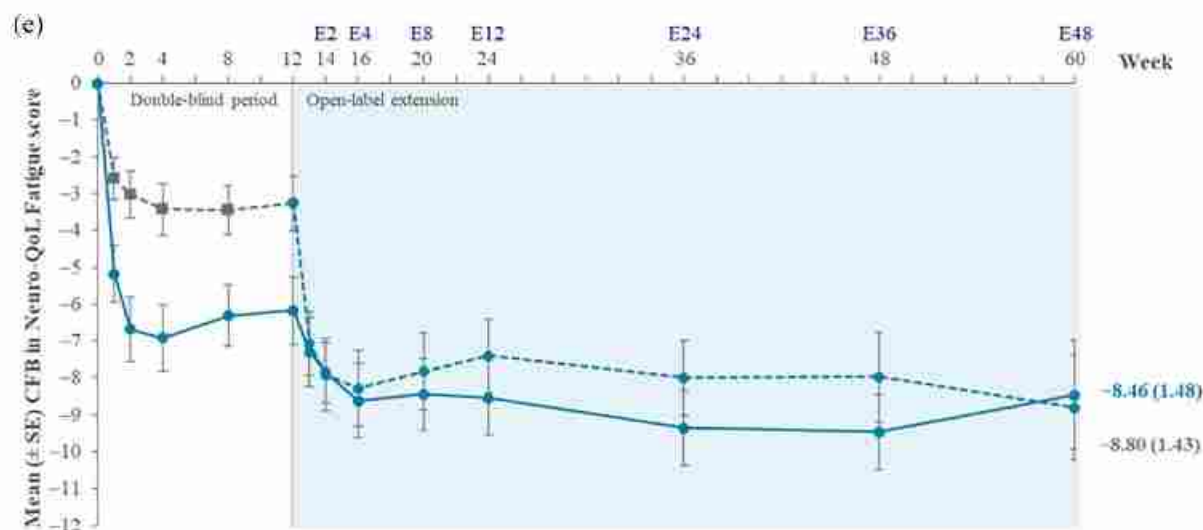
8.2 RAISE-XT

Badanie RAISE-XT to wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby, przeprowadzone w celu długoterminowej (ang. *open-label extension*) oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (0,3 mg/kg/d.) w populacji chorych w wieku ≥ 18 i < 75 roku życia z uogólnioną miastenią, którzy ukończyli badanie II. (badanie Howard 2020) bądź III. fazy (włączone do głównej części analiz badanie RAISE). Badanie RAISE-XT jest w toku.

Zgodnie z danymi dla mediany czasu ekspozycji wynoszącej 1,2 roku (zakres 0,11-4,45) do badania RAISE-XT włączono 200 chorych, których średni wiek na początku badania wynosił 53,3 roku. Odpowiednio 34 chorych (17%) i 166 chorych (83%) chorych zostało włączonych z badań fazy II i fazy III. 105 chorych kontynuowało przyjmowanie zilukoplanu, a 95 chorych rozpoczęło jego przyjmowanie (chorzy wcześniej przyporządkowani do grupy placebo).

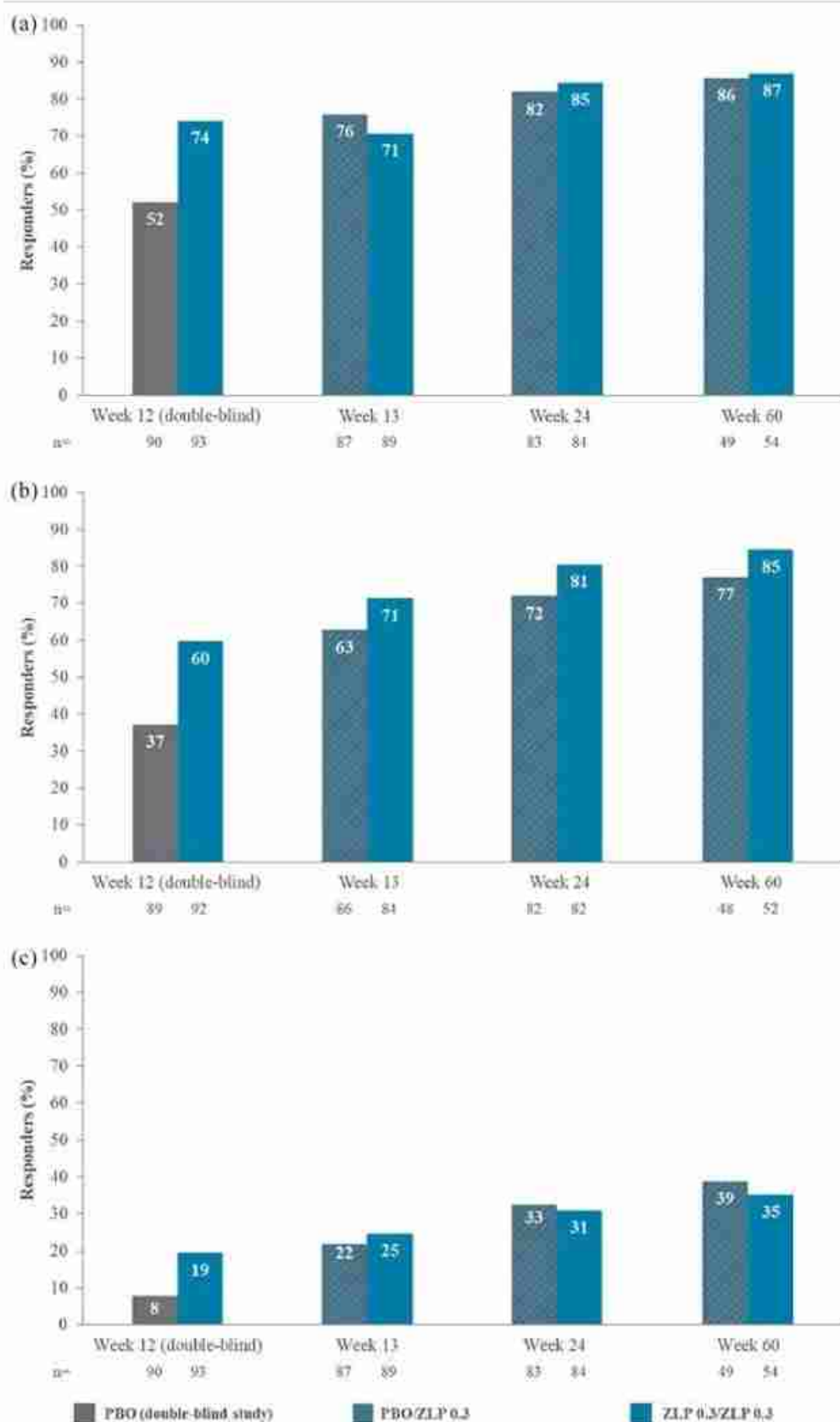
Wyniki analizy skuteczności raportowane dla 24. tygodnia badania RAISE-XT wskazują, że zmiana wyniku MG-ADL (vs *baseline*) wynosiła LSM=-6,46 pkt [SE: 0,87] i LSM=-6,06 pkt [SE: 0,52] odpowiednio u chorych przyjmujących wcześniej placebo i zilukoplan. Dane dotyczące zmian poszczególnych parametrów ocenianych w badaniu RAISE-XT w poszczególnych grupach przedstawiono w Tab. 61.

Ryc. 48. Zmiany wyników Neuro-QoL w domenie dotyczącej zmęczenia w przebiegu badania RAISE-XT.



Odsetek chorych, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt zwiększył się z 74,0% (*baseline*) do 87% pacjentów (60. tydzień badania RAISE-XT) u pacjentów leczonych wcześniej zilukoplanem oraz z 52% do 86% u chorych przyjmujących wcześniej placebo. Analogiczny efekt osiągnięto w zakresie odsetka chorych, którzy osiągnęli redukcję wyniku QMG wynoszącą ≥ 5 pkt. Wraz z czasem trwania badania zwiększył się również odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE). Wspomniany odsetek chorych w grupie zilukoplanu wzrósł z 19% do 35% (*baseline* vs 60 tydz.), a w grupie wcześniej przyjmującej placebo z 8% do 39% (szczegóły patrz Ryc. 49).

Ryc. 49. Odsetki pacjentów w badaniu RAISE-XT, którzy osiągnęli redukcję wyniku a) MG-ADL ≥ 3 pkt., b) QMG ≥ 5 pkt., c) minimalne nasilenie objawów (MSE).



W 60. tygodniu odpowiednio 30% (n=18/60) i 22% (n=12/54) spośród chorych otrzymujących kortykosteroidy w grupie zilukoplanu i grupie placebo, zmniejszyło dawkę/odstawiło te leki (średnie zmniejszenie dawki: 14 mg i 16 mg; średnia [SD] zmiana vs baseline w wynikach skali MG-ADL: -5,00 [SD: 3,96] i -5,67 [SD: 6,89]; 12% (n=7/60) i 7% (n=4/54) chorych otrzymujących odpowiednio zilukoplan i placebo, miało zwiększoną dawkę kortykosteroidów (średni wzrost -12 mg w obu grupach). **Podczas przyjmowania zilukoplanu możliwe było odstawienie lub zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów przy zachowaniu utrzymującej się skuteczności (Genge 2024).**

Analizy przeprowadzone dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) były spójne z tymi otrzymanymi w ramach wcześniejszej analizy kontrolnej - w 96. tygodniu średnia zmiana wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową badania randomizowanego wyniosła -6,33 (SE: 0,49) i -7,83 (SE: 0,60) odpowiednio dla chorych, którzy w badaniach randomizowanych otrzymywali zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg i placebo (Genge 2024b).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Hewamadduma 2025, do 60. tygodnia 45,6% pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania RAISE i dla których dostępne były dane, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów. Do 120. tygodnia 61,1% (n=33/54) chorych, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania randomizowanego, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów (średnia redukcja dawki o 15,5 mg). U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -6,55 pkt (SD=3,65). Mediana czasu od początku badania randomizowanego do pierwszej redukcji dawki kortykosteroidów wynosiła 84,0 tygodnie [95%CI: 48,7; 120,0], przy czym 28,1% chorych zmniejszyło dawkę kortykosteroidów do 36. tygodnia (12 tygodni po zezwoleniu na zmiany dawkowania). Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki kortykosteroidów była dłuższa u chorych przyjmujących placebo w badaniu randomizowanym (96,3 tygodnia [95%CI: 48,0; NA]; n=52) w porównaniu z chorymi z grupy zilukoplanu (82,9 tygodnia [95%CI: 45,0, 131,9], n=65). Spośród chorych leczonych niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSIST) na początku badania randomizowanego, do 120. tygodnia 29,8% (n=14/47) zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania ≥ 1 NSIST. U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -7,57 pkt (SD=4,69). Spośród wszystkich chorych do 120. tygodnia 9,3% (n=8/86) zwiększyło dawkę lub rozpoczęło przyjmowanie kortykosteroidów, 2,4% chorych (n=2/85) zwiększyło dawkę NSIST, wliczając w to jednego, który rozpoczął terapię nowym NSIST (Hewamadduma 2025).

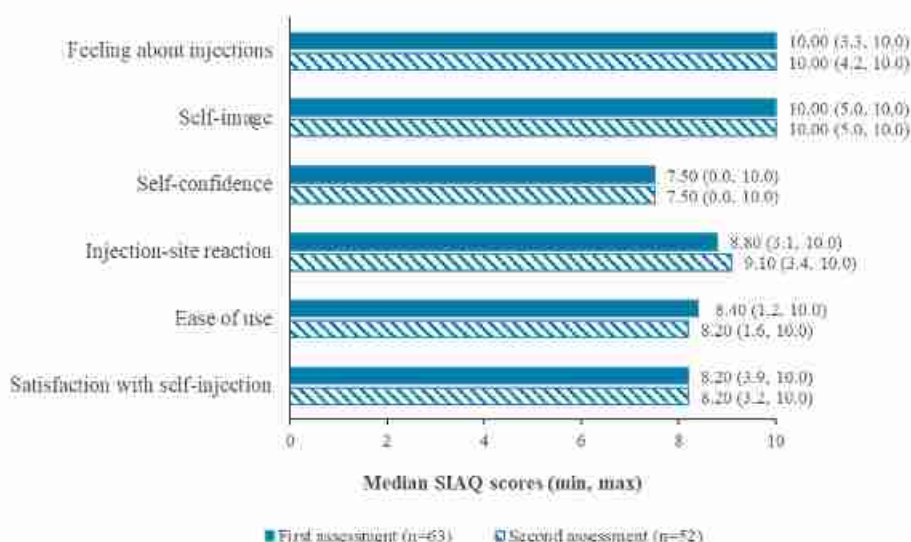
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 1,2 (0,11-4,45) lat, zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 188 (94%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie objawów miastonii (n=52, 26%) i COVID-19 (n=49, 25%). Bóle głowy wystąpiły u 35 chorych (18%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 64 chorych (32%), natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu - u 57 chorych (29%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 67 chorych (34%), natomiast zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie leczenia - u 17 chorych (9%). Zgon wystąpił u 4 chorych (2%) - zatrzymanie krążenia u dwóch chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowego, przypadkowy uraz głowy u 1 chorego w grupie ZILU 0,3/ZILU 0,3 oraz zgon z nieznaną przyczyną u 1 chorego w grupie PLA/ZILU 0,3, który miał wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i ciężkie zapalenie płuc, które rozpoczęło się 2 dni wcześniej. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

Dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 191 (95,5%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był COVID-19 (n=64, 32,0%) (Genge 2024b).

Do 120. tygodnia, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 2,2 (0,1-5,6) lat, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,0% (n=194/200) chorych. Dwoma najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były COVID-19 (35,5% [n=71/200] chorych) i pogorszenie miażdżnicy (29,5% [n=59/200] chorych). Łącznie u 40,5% (n = 81/200) chorych raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Sześć ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 2,5% (n=5/200) chorych, uznano za związane z leczeniem (po jednym (0,5%) zdarzeniu zapalenia przelyku, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia [występującego po prawej wewnętrznej stronie uda, które nie jest zalecanym miejscem podania leku], ropnia jelita grubego i zapalenia tkanki łącznej u czterech chorych oraz zdarzenia bólu głowy i światłowstrętu u jednego chorego) (Hewamadduma 2025).

Dodatkowo w badaniu RAISE-XT oceniano również poziom satysfakcji w zakresie samodzielnej iniekcji leku wg kwestionariusza SIAQ⁴. Kwestionariusz ten składa się z 6 domen (odczucia dotyczące iniekcji, obraz samego siebie, pewność siebie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, łatwość użycia, satysfakcja w zakresie samodzielnej iniekcji), a każdą z nich można ocenić w skali od 0 (najgorsze doświadczenie) do 10 (najlepsze doświadczenie). Pierwsza ocena SIAQ odbyła się po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania randomizowanego, natomiast druga - po 16 tygodniach. Zgodnie z raportowanymi danymi, mediana wyniku SIAQ w domenę „satysfakcja z samodzielnej iniekcji leku” wynosiła 8,20 pkt (zakres 3,9; 10,0, N=63; patrz poniższy schemat).

Ryc. 50. Wyniki SIAQ uzyskane podczas pierwszej i drugiej oceny w ramach badania RAISE-XT (Howard 2024).



⁴ SIAQ (ang. *Self-Injection Assessment Questionnaire*) to 0-10-punktowy kwestionariusz, w którym pacjenci oceniają poziom satysfakcji w zakresie samodzielnej iniekcji leku. Im wyższy wynik SIAQ tym większa satysfakcja chorego z ocenianego sposobu iniekcji danego preparatu.

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można wnioskować, że zilukoplan wykazuje trwałą, utrzymującą się do 120 tygodnia skuteczność w zakresie zmiany wyniku MG-ADL oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania. Stosowanie zilukoplanu związane jest także z redukcją dawki lub zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów u ponad połowy chorych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - u około jednej trzeciej chorych, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności. Dodatkowym atutem zilukoplanu jest także wysoka satysfakcja pacjentów z drogi podania leku.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla zilukoplanu bez względu na skojarzenie.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 11.07.2025 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem zilukoplanu.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zilukoplanu (EMA) – dostęp 11.07.2025 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących zilukoplan odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025) prowadzonej przez EMA - dostęp 11.07.2025 r.

Tab. 62. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących zilukoplan (na dzień 06.07.2025 r.).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2	-	2
Zaburzenia serca	2	2	4
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	-	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	-
Zaburzenia oka	0	3	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7	1	8
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	22	8	30
Zaburzenia wątroby	2	-	2
Zaburzenia układu immunologicznego	3	-	3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13	7	20
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	7	7	14

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Nieprawidłowe wyniki badań	7	3	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3	-	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7	3	10
Choroby nowotworowe	2	1	3
Zaburzenia układu nerwowego	26	15	41
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	-	-	-
Problemy związane z produktem	4	2	6
Zaburzenia psychiczne	1	1	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1	-	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	-
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2	4	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7	-	7
Okoliczności społeczne	1	-	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	5	5	10
Zaburzenia naczyniowe	3	0	3
Łącznie	127	62	189

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 11.07.2025 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 11.07.2025 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zilukoplanu.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących XX odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 11.07.2025 r.

Tab. 63. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących zilukoplan.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4
Zaburzenia serca	8
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia endokrynologiczne	-

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia oka	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	52
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	160
Zaburzenia wątroby	3
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	70
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	66
Nieprawidłowe wyniki badań	56
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	15
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	51
Choroby nowotworowe	6
Zaburzenia układu nerwowego	133
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	-
Problemy związane z produktem	35
Zaburzenia psychiczne	14
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	40
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25
Sytuacje społeczne	11
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	40
Zaburzenia naczyniowe	8
Łącznie	833

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 11.07.2025 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*, AChR).

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (Gilhus 2024, De Bleecker 2024, GNS 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab (komparatory główne). Dodatkowo, z uwagi na projektowanie badań dla nowoczesnych terapii w leczeniu miastonii w porównaniu z placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta. Zilukoplan będzie stosowany jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia.

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących zilukoplan z efgartigimodem lub rawulizumabem i przedstawienie wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa jedynie na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, przegląd systematyczny z metaanalizą stanowi jednak najbardziej wiarygodne źródło danych (poziom klasyfikacji IA), natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku „W ostatecznej ocenie wykorzystuje się przede wszystkim odnalezione badania z najwyższego poziomu klasyfikacji. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne RCT (z metaanalizą danych pojedynczych pacjentów, metaanalizą wyników włączonych badań pierwotnych lub bez metaanalizy), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji docelowej, komparatora, badanego punktu końcowego, pod warunkiem że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań” (AOTMiT 2016).

Jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na umiarkowaną do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość opracowania wtórnego Chen 2023 została oceniona jako umiarkowana z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Opracowania Sacca 2023 i Zhong 2024 oraz raporty NICE 2024 i CADTH 2025 charakteryzowały się krytycznie niską jakością, z uwagi na błędy w kilku domenach krytycznych skali AMSTAR 2 - brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (w 3 badaniach) oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

Do metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 włączono wszystkie opublikowane badania randomizowane dla zilukoplanu, spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (RAISE). Metaanalizy umożliwiały porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa.

W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy), w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio zilukoplan i placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (RAISE) oraz 3 opracowania wtórne (Chen 2023, Sacca 2023 i NICE 2024), spełniające zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia do analizy. Ponadto w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badanie Howard 2020, które nie zostało uwzględnione w głównej części niniejszego raportu z uwagi na uwzględnienie w nim poniżej 20 chorych w każdym z ramion (patrz kryteria włączenia i wykluczenia rozdz. 3.1), a przez to mniej reprezentatywną populację oraz ryzyko stronniczości wyników, oraz badanie RAISE-XT, które było przedłużoną obserwacją chorych biorących udział w badaniu RAISE i Howard 2020.

Ograniczeniem analizy pod kątem porównania z placebo (komparator dodatkowy) jest włączenie jedynie 1 badania randomizowanego, w którym wzięło udział 175 chorych. Biorąc pod uwagę fakt, iż miastenia jest chorobą rzadką, niewielka liczebność populacji w badaniu randomizowanym jest uzasadniona.

Jakość badania RAISE oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości. Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania RAISE charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów, w której ryzyko uznano za nieznane, ponieważ w publikacji nie podano informacji na ten temat.

Do ograniczeń badania RAISE, dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w porównaniu z placebo, stosowanymi w terapii dodanej do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) należy jego krótki czas trwania (12 tygodni terapii), jednakże na podstawie charakterystyki odpowiedzi na hamowanie układu dopełniacza przeanalizowanej w oparciu o inne badania prowadzone w populacji chorych z miastenią, został on wybrany jako wystarczający do uzyskania rzetelnych wyników (Howard 2020). Celem zebrania informacji o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania zilukoplanu, przeprowadzone zostało badanie RAISE-XT, będące wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby przedłużeniem badania fazy II i III. Innym ograniczeniem badania jest stosowanie skali MG-QoL 15r dla której brak jest zdefiniowanej klinicznie istotnej różnicy. Uwzględniając jednak fakt, że dla innych skali w tym skali MG-ADL (stanowiącej pierwszorzędkowy punkt końcowy) określono klinicznie istotną różnicę i została ona osiągnięta przez pacjentów z grupy zilukoplanu, a ponadto zmiana wyniku MG-QoL 15r była istotna statystycznie na korzyść stosowania zilukoplanu w każdym ocenianym punkcie czasowym, wspomniane ograniczenia przypuszczalnie ma niewielki wpływ na jakość niniejszej analizy. W badaniu RAISE niemożliwym było oszacowanie przyjętego punktu końcowego, dotyczącego czasu potrzebnego do zastosowania terapii ratunkowej, ze względu na małą liczbę zdarzeń. Powodem była zbyt mała liczba zdarzeń, przez co oszacowanie wspomnianego parametru było niemożliwe. Dodatkowym ograniczeniem jest prowadzenie badania RAISE w warunkach pandemii COVID-19. Jak wspominają autorzy badania miało to jednak minimalny wpływ na planowe wizyty oraz wyniki. 1 pacjent zmarł z powodu COVID-19, 2 miesiące po odstawieniu zilukoplanu. Wspomniany pacjent był obciążony licznymi czynnikami ryzyka. 2 innych pacjentów z grupy zilukoplanu, którzy w trakcie badania RAISE zostali zainfekowani wirusem SARS-CoV-2, wyzdrowiało przy jednoczesnej kontynuacji terapii zilukoplanem.

Do ograniczeń badania Howard 2020 należała mała liczebność populacji, obejmująca jedynie 15 bądź 14 chorych w zależności od przypisanej grupy.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

Zilukoplan jest syntetycznym peptydem makrocyklicznym obejmującym 15 aminokwasów, który hamuje działanie białka C5 układu dopełniacza poprzez podwójny mechanizm działania. Swoiste wiąże się z C5, hamując w ten sposób jego rozszczepienie przez konwertazę C5 na C5a i C5b, powodując obniżenie regulacji łączenia i aktywności cytolitycznej MAC. Ponadto, poprzez wiązanie się z grupą C5b białka C5, zilukoplan sterycznie utrudnia wiązanie C5b z C6, co zapobiega późniejszemu łączeniu się i aktywności kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. Membrane Attack Complex) w przypadku powstania składnika C5b (ChPL Zilbrysq).

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub placebo (komparator dodatkowy) w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) u oraz badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu. Porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem możliwe było na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - **Chen 2023 i Sacca 2023**.

W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie RAISE** (Howard 2023). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastonią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny. Do przeglądu włączono także 3 opracowania wtórne - **Chen 2023, Sacca 2023, Zhong 2024 oraz 2 raporty HTA (NICE 2024, CADTH 2025)**.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych pod kątem porównania z placebo (komparator dodatkowy) włączono **badanie randomizowane fazy II** (Howard 2020), wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na <20 chorych w grupie zilukoplanu, oraz przedłużoną obserwację chorych włączonych do badań RAISE i Howard 2020 (**badanie RAISE-XT**).

Wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023) wskazują, że stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali MG-ADL (Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns; Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05) oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MGC (Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05) w porównaniu do stosowania efgartigimodu. Obserwowane różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w badaniach włączonych do poszczególnych metaanaliz - do opracowania Chen 2023 włączono badanie 2

fazy dla efgartigimodu (Howard 2019), natomiast w opracowaniu Sacca 2023 nie uwzględniono tego badania.

Zgodnie z wynikami opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023) stosowanie zilukoplanu jest związane z porównywalną do obserwowanej dla rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-ADL (Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], p=ns; Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], p=ns), co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali QMG (Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], p<0,05; Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], p=ns) oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-Qol-15r (Chen 2023: MD=-0,79 pkt [95%CI: -1,49; -0,1], p<0,05). Wyniki analizy MAIC wykazały natomiast, że

[Redacted text block]

Stosowanie zilukoplanu związane jest ze zwiększoną częstością występowania biegunki. Wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2023, zarówno po wykluczeniu badania BeatMG, jak i RINOMAX, wykazały istotnie statystycznie większe częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu niż w przypadku stosowania efgartigimodu (odpowiednio: OR=7,8 [95%CI: 1,4; 67,56], p<0,05; OR=7,82 [95%CI: 1,44; 70,15], p<0,05). Różnice nie osiągnęły istotności statystycznej w przypadku porównania z rawulizumabem (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=4,18 [95%CI: 0,82; 33,83], p=ns; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=4,2 [95%CI: 0,83; 34,77], p=ns). W badaniu RAISE również obserwowano istotnie statystycznie większe częstości występowania biegunki u chorych leczonych zilukoplanem w porównaniu do chorych w grupie placebo. Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Autorzy opracowań wtórnych zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu potwierdzenia długoterminowego działania analizowanych terapii (Sacca 2023, Chen 2023).

Odnalezione pod kątem porównania z placebo badanie RAISE było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy 3, dotyczącym porównania zilukoplanu z placebo w populacji chorych z miastenią. 174 chorych zostało poddanych randomizacji odpowiednio do grupy zilukoplanu (N=86) bądź placebo (N=88). Chorzy przyjmowali podskórne (preferencyjnie podawane do powłok brzusznych; w udo lub ramię) placebo lub zilukoplan, stosując ampulko-strzykawkę (BD Ultrasafe Plus, BD Medical, Franklin Lakes NJ, USA) z igłą nr 29 raz dziennie w warunkach domowych. Stała dawka zilukoplanu 0,3 mg/kg mc. była odpowiednio dopasowywana z uwzględnieniem wyjściowej masy ciała chorego.

Skuteczność w trwającym 12 tygodni badaniu RAISE oceniano w zmodyfikowanej populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji oraz przeszli co

najmniej jedną ocenę MG-ADL po przyjęciu odpowiedniej dawki danego leku. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z kolei w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej opcji terapeutycznej.

Wyniki badania fazy III wykazały skuteczność zilukoplanu u pacjentów z uogólnioną miastonią oraz dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko AChR w zakresie ocenianych punktów końcowych, raportowanych przez klinicystę i pacjenta. Pierwszorzędowy punkt końcowy, a więc zmiana (w 12. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego) wyniku MG-ADL w odniesieniu do stanu wyjściowego, była **istotnie statystycznie większa i klinicznie istotna w grupie chorych leczonych zilukoplanem** w porównaniu do grupy placebo (LSM=-2,09 pkt [-3,24; -0,95], $p=0,0004$). Przewagi zilukoplanu nad placebo w zakresie omawianego punktu końcowego wykazano również w poszczególnych subpopulacjach chorych w tym między innymi w populacji PP⁵, gdzie zmiana wyniku MG-ADL również była istotnie statystycznie większa na korzyść stosowania ocenianej interwencji (LSM=-2,35 pkt (SE=0,62) [-3,56; -1,13], $p<0,001$). **Zilukoplan wykazał również szybki początek działania** w porównaniu do placebo - różnice pomiędzy grupami były zauważalne już od pierwszej wizyty kontrolnej, tj. **już po pierwszym tygodniu terapii**, i utrzymywały się do końca trwania badania. Obserwowany szybki początek działania zilukoplanu jest tożsamy z szybkim i całkowitym hamowaniem działania białka C5 układu dopełniacza, obserwowanego już we wcześniejszych badaniach (Howard 2021, Howard 2020).

W przebiegu badania RAISE, w grupie zilukoplanu, zmiany wyników MG-ADL, QMG i MGC osiągnęły zdefiniowane uprzednio wartości istotności klinicznej. Ponadto blisko 3/4 pacjentów leczonych zilukoplanem uzyskało klinicznie istotną poprawę powyżej klinicznie istotnego progu dla MG-ADL (tj. redukcję od wartości początkowej o co najmniej 3 punkty) oraz nie wymagało stosowania terapii ratunkowej w porównaniu z mniej niż połową pacjentów, która uzyskała omawiany efekt w grupie placebo (73% vs 46%): OR=3,18 [95%CI: 1,66; 6,10], $p=0,0005$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,28 [95%CI: 0,14; 0,42], $p<0,0001$; NNT_{12 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8] (obliczenia własne). Co więcej, prawie 2/3 pacjentów w grupie zilukoplanu uzyskało co najmniej 5-punktową redukcję wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej, w przypadku grupy placebo dotyczyło to jedynie 1/3 chorych (58% vs 33%): OR=2,87 [95%CI: 1,52; 5,40], $p=0,0012$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,40], $p=0,0006$; NNT_{12 tyg.}= 4 [95%CI: 3; 10] (obliczenia własne). Zmiana wyniku MG-QoL (LSM=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], $p=0,0128$) także była istotnie statystycznie większa na korzyść zilukoplanu. Wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych takich jak np. odsetek chorych u których zastosowano leczenie ratunkowe ((5% vs 12%): OR=0,38 [0,11; 1,26], $p=ns$; RD=-0,07 [-0,15; 0,01], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na) czy odsetek chorych, u których nasilenie objawów było minimalne (14% vs 6%) (OR=2,61 [95%CI: 0,87; 7,86], $p=ns$ [wynik na podstawie publikacji]; RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,17], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na [obliczenia własne]) również faworyzowały zilukoplan. Jak nadmieniają autorzy badania, brak osiągnięcia istotności statystycznej w zakresie wspomnianych punktów prawdopodobnie jest wynikiem zbyt małej liczby zdarzeń, które wystąpiły w jego przebiegu.

⁵ Populacja zgodna z protokołem (ang. *per protocol*, PP), obejmująca chorych z populacji mITT, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia bez istotnych odchyień od protokołu.

Z punktu widzenia chorych na uogólnioną miastonię, istotnym czynnikiem jest jakość życia. Zmęczenie powodowane przez chorobę często prowadzi do obniżenia aktywności fizycznej, co w efekcie przyczynia się do osłabienia mięśni (Ruiter 2020). Wielu pacjentów oprócz zmęczenia skarży się na niski poziom energii fizycznej lub psychicznej, które nasilają poczucie niepokoju i depresji (Howard 2021, Gilhus 2019). W badaniu RAISE, w grupie zilukoplanu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia chorych w porównaniu z grupą placebo, w zakresie zmęczenia skali Neuro-QoL (MD=-3,61 [95%CI: -6,18; -1,05], p=0,0060) (Weiss 2024). Poprawa była zauważalna już od pierwszego tygodnia terapii i utrzymywała się do końca trwania badania. Na tej podstawie można wnioskować, że zilukoplan w krótkim czasie prowadzi do uzyskiwania szybko odczuwalnych dla pacjenta korzyści wynikających z leczenia.

Ważną zaletą zilukoplanu jest fakt, iż jest to terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastonią mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki wspomnianym korzyściom chory nie jest zmuszony do wizyt w szpitalu w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Przekłada się to na zmniejszone kolidowanie wspomnianych wizyt z obowiązkami zawodowymi oraz na zwiększoną niezależność (Overton 2021). W przeciwieństwie do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, zilukoplan można stosować jednocześnie z dożylnymi immunoglobulinami czy wymianą osocza bez konieczności wdrażania dodatkowego dawkowania (Howard 2021, Ricardo 2019). Zilukoplan może zatem stanowić preferowaną alternatywę dla terapii stosowanych w warunkach szpitalnych bądź leków podawanych dożylnie (Menon 2020, Overton 2021). Dodatkowo preparat zawierający zilukoplan został opracowany w celu jego codziennego podawania, co prowadzi do utrzymania jego skuteczności na stałym poziomie oraz umożliwia unikanie tzw. „szczytów” i „dołków” w przypadku mniej regularnego stosowania. Jak nadmieniali autorzy badania RAISE, w jego przebiegu odnotowano wysoki poziom przestrzegania zaleceń lekarskich i regularności w przyjmowaniu leku. Jedynie 1 chorego przypisanego do grupy zilukoplanu, uznano za nieprzestrzegającego zaleceń (10 lub więcej pominiętych kolejnych dawek). Stosowanie ampułko-strzykawki z zilukoplanem okazało się bezpieczne i skuteczne dla użytkowników, w tym chorych z uogólnioną miastonią i ich opiekunów. Bezpieczne i skuteczne samodzielne podawanie leku w warunkach domowych zapewnia chorym niezależność, a podczas badania użyteczności walidacyjnej nie odkryto żadnych nowych błędów w stosowaniu (Domanska 2024). Spośród chorych zmieniających terapię inhibitorami dopełniacza stosowanymi dożylnie na zilukoplan podawany podskórnie, po 12 tygodniach od zmiany zdecydowana większość chorych (77%) preferowała podskórne podanie zilukoplanu niż wcześniej stosowaną terapię dożylną (Freimer 2025).

Skupiając się na analizie bezpieczeństwa w badaniu RAISE ok. 1/4 pacjentów doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia, z których większość związana była z występowaniem zasinień bądź bólu w miejscu podania. W obydwu przypadkach wspomniane reakcje występowały z porównywalną częstością w grupie zilukoplanu i placebo. Warto nadmienić jednak, że wszystkie zdarzenia tego typu miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego o umiarkowanym nasileniu, oraz żadna z nich nie prowadziła do przerwania leczenia. Prawie wszystkie zdarzenia niepożądane odnotowane w przebiegu badania RAISE występowały z porównywalną częstością w grupie zilukoplanu i placebo, w tym m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane ((13% vs 15%): OR=0,85 [0,36; 2,01], p=ns; RD=-0,02 [-0,12; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na), pogorszenie miastonii ((2% vs 6%): OR=0,40 [0,07; 2,09], p=ns; RD=-0,03 [-0,09; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na), COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19 ((1% vs 3%):

OR=0,33 [0,03; 3,27], p=ns; RD=-0,02 [-0,07; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ((33% vs 25%): OR=1,45 [0,75; 2,80], p=ns; RD=0,08 [-0,06; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na), zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ((12% vs 13%): OR=0,92 [0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [-0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na), zdarzenia niepożądane łącznie ((77% vs 70%): OR=0,92 [0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [-0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na) oraz wszystkie poszczególne zdarzenia niepożądane z wyjątkiem biegunki ((10% vs 2%): OR=5,03 [1,05; 23,98], p=0,04; RD=0,08 [0,01; 0,15], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=12 [6; 98] i wzrostu aktywności lipazy ((8% vs 1%): OR=7,71 [0,93; 64,05], p=ns; RD=0,07 [0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=14 [7; 122]), które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie zilukoplanu. Niewielu pacjentów w obydwu grupach przerwało leczenie z powodu występowania zdarzeń niepożądanych ((5% vs 2%): OR=2,10 [0,37; 11,76], p=ns; RD=0,02 [-0,03; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na)). W przebiegu badania RAISE nie wystąpiły zakażenia *Neisseria* spp oraz reakcje anafilaktyczne. Korzystny profil bezpieczeństwa zilukoplanu potwierdził wyniki wstępnego badania fazy II (Howard 2020).

Podsumowując wyniki badania RAISE, odnoszące się do różnorodnych punktów końcowych raportowanych zarówno przez pacjenta jak i lekarza, spójnie wykazały wiele korzyści wynikających ze stosowania zilukoplanu w szerokiej populacji chorych z uogólnioną miastenią zróżnicowaną m.in. pod względem wieku, płci, stosowanego leczenia, występowania kryzysów miastenicznych, oporności na leczenie, czasu trwania choroby czy jej ciężkości przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ważnym nadmienieniem jest również fakt, iż wszyscy chorzy biorący udział w badaniu RAISE zdecydowali się zapisać do udziału w badaniu dotyczącym przedłużonej obserwacji (RAISE-XT), co również świadczy o ogólnym zadowoleniu pacjentów z zastosowanego leczenia.

Badanie Howard 2020 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni, badaniem klinicznym fazy II z grupą kontrolną w postaci placebo, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w dawkach 0,3 i 0,1 mg/kg/d oraz placebo, stosowanych w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. Pacjentów rekrutowano z 25 miast Ameryki Północnej i randomizowano w stosunku 1:1:1 od grudnia do sierpnia 2018 r. Do grupy ZILU_{0,1 mg/kg} i PLA włączono po 15 chorych, a do grupy ZILU_{0,3 mg/kg} - 14 chorych. Badanie Howard 2020 nie zostało uwzględnione w głównej części niniejszego raportu z uwagi na uwzględnienie w nim poniżej 20 chorych w każdym z ramion (patrz kryteria włączenia i wykluczenia rozdz. 3.1), a przez to mniej reprezentatywną populację oraz ryzyko stronniczości wyników. Badanie Howard 2020, jako iż na jego podstawie wybrano odpowiednią dawkę zilukoplanu, którą z powodzeniem zastosowano w badaniu fazy 3 (RAISE), zostało włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych. Jak nadmieniali autorzy badania, całość osiągniętych wyników dotyczących skuteczności świadczy o preferowaniu zilukoplanu podawanego w dawce 0,3 mg/kg w porównaniu z dawką 0,1 mg/kg. Zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg wykazywał szybszą i większą poprawę stanu zdrowia chorych z miastenią. Ponadto z uwagi na fakt, iż zgodnie z ChPL Zilbrysq, zalecane jest stosowanie zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg, w niniejszej analizie skupiono się na ocenie wyników badania Howard 2020, dotyczących porównania zilukoplanu we wspomnianej dawce z placebo.

Wyniki badania Howard 2020, podobnie jak badania RAISE, wykazały istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność zilukoplanu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmiany wyniku QMG ((-6,0 vs -3,2): LSM=-2,8 pkt

(SEM=1,7), $p=0,05$). Zilukoplan okazał się również istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy w porównaniu do placebo w zakresie zmiany wszystkich ciągłych, drugorzędowych punktów końcowych tj. wyników: MG-ADL ((-3,4 vs -1,1): LSM=-2,3 pkt (SEM=1,3), $p=0,04$), MG-QoL 15r ((-5,9 vs -2,1): LSM=-3,7 pkt (SEM=2,4), $p=0,06$) i MGC ((-7,4 vs -3,3): LSM=-4,1 pkt (SEM=2,2), $p=0,04$). Uwzględniając odsetki chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej (0 vs 20%, $p=ns$), odpowiednio w grupie zilukoplanu i placebo, jak i populację chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE), zdefiniowane jako wynik MG-ADL w zakresie 0-1 pkt (36% vs 13%), osiągnięto tendencję przemawiającą na korzyść stosowania zilukoplanu.

Warto zauważyć, że wielkość efektu klinicznego osiągniętego przez zilukoplan w badaniu Howard 2020 wydaje się zbliżona do tego obserwowanego we wcześniejszych badaniach, dotyczących inhibitora układu dopełniacza - ekulizumabu. Badanie dotyczące ekulizumabu zostało przeprowadzone w ograniczonej populacji chorych, obejmującej jedynie osoby z oporną na leczenie uogólnioną miastonią (Howard 2017, Howard 2013). Badanie Howard zostało przeprowadzone z kolei w szerszej populacji pacjentów z uogólnioną miastonią, obejmującą chorych od umiarkowanej do zaawansowanej postaci choroby. W przeciwieństwie do badań dotyczących ekulizumabu, w badaniu dotyczącym zilukoplanu uwzględniono również chorych na wcześniejszych etapach choroby, bez względu na wcześniejsze terapie, a także włączając chorych z grasiczakiem w wywiadzie. Poczyniona obserwacja jest ważna ze względu na to, iż w przypadku uogólnionej miastonii choroba często osiąga swój szczyt rozwoju w ciągu pierwszych kilku lat od diagnozy, zanim wszystkie opcje terapeutyczne zostaną wyczerpane oraz zanim choroba zostanie uznana za oporną na leczenie (Grob 2008). Analiza przeprowadzona w 2019 r na podstawie rejestru pacjentów MGFA wykazała, że wielu chorych z miastonią, łącznie z tymi nieleczonymi jeszcze wieloma terapiami immunosupresyjnymi, doświadcza znaczących obciążeń ze strony choroby (Cutter 2019). Reasumując powyższe spostrzeżenia, nie istnieje naukowe wytłumaczenie, dlaczego inhibitory białka C5 układu dopełniacza miałyby być zarezerwowane jedynie na zaawansowanych etapach choroby. Stosowanie ich na wcześniejszym etapie miastonii może potencjalnie ograniczyć lub wyeliminować konieczność częstszego stosowania terapii inwazyjnych, co znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach dotyczących mniejszego odsetka chorych, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w grupie zilukoplanu w porównaniu do placebo (Howard 2020).

Kolejnym włączonym w ramach dodatkowych dowodów naukowych badaniem było badanie RAISE-XT. RAISE-XT to wieloośrodkowe badanie o charakterze otwartym, przeprowadzone w celu długoterminowej (ang. *open-label extension*) oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (0,3 mg/kg/d.) w populacji chorych w wieku ≥ 18 i < 75 roku życia z uogólnioną miastonią, którzy ukończyli badanie II. (badanie Howard 2020) bądź III. fazy (włączone do głównej części analiz badanie RAISE).

Zgodnie z danymi raportowanymi dla mediany czasu ekspozycji wynoszącej 1,2 roku (zakres 0,11-4,45), wyniki przedłużonej obserwacji (RAISE-XT) potwierdziły trwałą skuteczność zilukoplanu w zakresie zmiany wyniku MG-ADL w 24. tygodniu badania vs *baseline*, która wynosiła LSM=-6,46 pkt [SE: 0,87] i LSM=-6,06 pkt [SE: 0,52] odpowiednio u chorych przyjmujących wcześniej placebo i zilukoplan. Omawiane korzyści wynikające ze stosowania zilukoplanu potwierdziły również odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt (wspomniany odsetek zwiększył się z 74,0% [*baseline*] do 87% pacjentów [60. tydzień badania RAISE-XT] u pacjentów leczonych wcześniej zilukoplanem oraz z 52% do 86%

u chorych przyjmujących wcześniej placebo). Wraz z czasem trwania badania zwiększał się również odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE). Wspomniany odsetek chorych w grupie zilukoplanu wzrósł z 19% do 35% (*baseline* vs 60 tydz.), a w grupie wcześniej przyjmującej placebo z 8% do 39%. Analizy przeprowadzone dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) były spójne z tymi otrzymanymi w ramach wcześniejszej analizy kontrolnej - w 96. tygodniu średnia zmiana wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową badania randomizowanego wyniosła -6,33 (SE: 0,49) i -7,83 (SE: 0,60) odpowiednio dla chorych, którzy w badaniach randomizowanych otrzymywali zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg i placebo (Genge 2024b).

W badaniu RAISE-XT w 60. tygodniu odpowiednio 30% (n=18/60) i 22% (n=12/54) spośród chorych otrzymujących kortykosteroidy w grupie zilukoplanu i grupie placebo, zmniejszyło dawkę bądź odstawiło te leki (średnie zmniejszenie dawki: 14 mg i 16 mg; średnia [SD] zmiana vs *baseline* w wynikach skali MG-ADL: -5,00 [SD: 3,96] i -5,67 [SD: 6,89]; 12% (n=7/60) i 7% (n=4/54) chorych otrzymujących odpowiednio zilukoplan i placebo, miało zwiększoną dawkę kortykosteroidów (średni wzrost -12 mg w obu grupach) (Genge 2024, Boroojerdi 2024, Channa 2024). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Hewamadduma 2025, do 60. tygodnia 45,6% pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania RAISE i dla których dostępne były dane, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów. Do 120. tygodnia 61,1% (n=33/54) chorych, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania randomizowanego, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów (średnia redukcja dawki o 15,5 mg). U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -6,55 pkt (SD=3,65). Spośród chorych leczonych niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSIST) na początku badania randomizowanego, do 120. tygodnia 29,8% (n=14/47) zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania ≥ 1 NSIST. U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -7,57 pkt (SD=4,69). Spośród wszystkich chorych do 120. tygodnia 9,3% (n=8/86) zwiększyło dawkę lub rozpoczęło przyjmowanie kortykosteroidów, 2,4% chorych (n=2/85) zwiększyło dawkę NSIST, wliczając w to jednego, który rozpoczął terapię nowym NSIST (Hewamadduma 2025).

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, w badaniu RAISE-XT zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 188 (94%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie objawów miastonii (n=52, 26%) i COVID-19 (n=49, 25%). Bóle głowy wystąpiły u 35 chorych (18%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 64 chorych (32%), natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu - u 57 chorych (29%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 67 chorych (34%), natomiast zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie leczenia - u 17 chorych (9%). Zgon wystąpił u 4 chorych (2%) - zatrzymanie krążenia u dwóch chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przypadkowy uraz głowy u 1 chorego w grupie ZILU 0,3/ZILU 0,3 oraz zgon z nieznanej przyczyny u 1 chorego w grupie PLA/ZILU 0,3, który miał poważne ryzyko sercowo-naczyniowe i ciężkie zapalenie płuc, które rozpoczęło się 2 dni wcześniej. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem. Dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 191 (95,5%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był COVID-19 (n=64, 32,0%) (Genge 2024b). Do 120. tygodnia, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 2,2 (0,1-5,6) lat, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,0% (n=194/200) chorych. Dwoma najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były COVID-19 (35,5% [n=71/200] chorych) i pogorszenie miastonii (29,5% [n=59/200] chorych). Łącznie u 40,5% (n = 81/200) chorych

raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Sześć ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 2,5% (n=5/200) chorych, uznano za związane z leczeniem (po jednym (0,5%) zdarzeniu zapalenia przetyku, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia [występującego po prawej wewnętrznej stronie uda, które nie jest zalecanym miejscem podania leku], ropnia jelita grubego i zapalenia tkanki łącznej u czterech chorych oraz zdarzenia bólu głowy i światłowstrętu u jednego chorego) (Hewamadduma 2025).

Na podstawie wyników badania RAISE-XT można wnioskować, że zilukoplan wykazuje trwałą, utrzymującą się do 120 tygodnia skuteczność w zakresie zmiany wyniku MG-ADL oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania. Stosowanie zilukoplanu związane jest także z redukcją dawki lub zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów u ponad połowy chorych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - u około jednej trzeciej chorych, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia. Dodatkowym atutem zilukoplanu jest także wysoka satysfakcja pacjentów z drogi podania leku.

Podsumowując, stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MGC w porównaniu do stosowania efgartigimodu, przy zwiększonej częstości wystąpienia biegunki. Stosowanie zilukoplanu związane jest także z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali QMG oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-QoL-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu, przy zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Zilukoplan jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo (w obydwu przypadkach stosowanych w terapiach dodanych do leczenia standardowego) w zakresie wszystkich ocenianych w badaniu RAISE ciągłych punktów końcowych tj. zmian, w 12. tygodniu terapii w porównaniu do stanu wyjściowego, wyników następujących skal: MG-ADL, QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL. W zakresie dychotomicznych punktów końcowych, zilukoplan wykazywał istotnie statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo stosowanego w terapii dodanej do terapii standardowej w zakresie m.in. odsetków chorych, którzy osiągnęli ≥ 3 pkt. redukcję wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej, ≥ 3 pkt. redukcję wyniku MG-ADL, ≥ 5 -punktową redukcję wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej oraz ≥ 5 -punktową redukcję wyniku QMG. Dodatkowo na podstawie przedłużonej obserwacji pacjentów wykazano dalszą poprawę wyników dotyczących skuteczności (m.in. w zakresie zmian wyników skal MG-ADL, QMG i MGC) do 24 tygodnia, a następnie utrzymywanie się ich do 120 tygodnia obserwacji, przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem i rawulizumabem (komparatory główne) lub placebo (komparator dodatkowy) w terapii dodanej do terapii standardowej (SoC) oraz badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 8 lipca 2025 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Zilukoplan vs efgartigimod/rawulizumab

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu. Porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem możliwe było na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - **Chen 2023** i **Sacca 2023**. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem na podstawie analizy Wnioskodawcy.

Zilukoplan vs placebo

W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie RAISE** (Howard 2023). Celem badania RAISE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu (w dawce 0,3 mg/kg/d) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do standardowego leczenia chorych z miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono:

- **badanie randomizowane fazy II (Howard 2020)**, na podstawie którego wybrano dawkę zilukoplanu stosowaną w badaniu fazy III (wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na <20 chorych w grupie zilukoplanu);
- **badanie RAISE-XT** - przedłużona obserwacja chorych włączonych do badań RAISE i Howard 2020.

Do analizy klinicznej włączono również 3 opracowania wtórne - **Chen 2023**, **Sacca 2023** i **Zhong 2024**, oraz 2 raport HTA (**NICE 2024**, **CADTH 2025**), w których zawarto wyniki badania RAISE.

Zilukoplan vs efgartigimod

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną (Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns) lub istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali

MG-ADL niż stosowanie efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], $p<0,05$);

- terapia zilukoplanem powodowała **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali MGC** niż terapia efgartigimodem (Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], $p<0,05$);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna w przypadku stosowania zilukoplanu i efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,16 pkt [95%CI: -2,36; 0,04], $p=ns$; Sacca 2023: MD=2,13 pkt [95%CI: -0,01; 4,27], $p=ns$);
- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla efgartigimodu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,34 pkt [95%CI: -2,1; 1,41], $p=ns$).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i efgartigimodu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,08 [95%CI: 0,76; 5,56], $p=ns$);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], $p=ns$; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], $p=ns$; EFG vs PLA: RR=0,93 [95%CI: 0,81; 1,1], $p=ns$; OR=0,67 [95%CI: 0,32; 1,39], $p=ns$);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], $p=ns$; EFG vs PLA: OR=0,54 [95%CI: 0,15; 1,93], $p=ns$);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], $p=ns$; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], $p=ns$; EFG vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,68; 1,7], $p=ns$; OR=1,09 [95%CI: 0,58; 2,05], $p=ns$);
- wykazano **istotnie statystycznie większe częstości występowania biegunki** w przypadku stosowania zilukoplanu niż w przypadku stosowania efgartigimodu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=7,8 [95%CI: 1,4; 67,56], $p<0,05$; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=7,82 [95%CI: 1,44; 70,15], $p<0,05$);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z **istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki** niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], $p<0,05$; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], $p<0,05$). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla efgartigimodu i placebo (RR=0,69

[95%CI: 0,26; 1,7], $p=ns$; OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,84], $p=ns$). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Zilukoplan vs rawulizumab

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastonią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-ADL (Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], $p=ns$; Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], $p=ns$);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna lub istotnie statystycznie lepsza w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], $p<0,05$; Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], $p=ns$);
- Stosowanie zilukoplanu było związane z istotnie statystycznie większą niż stosowanie rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,79 pkt [95%CI: -1,49; -0,1], $p<0,05$);

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastonią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i rawulizumabu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,39 [95%CI: 0,55; 3,45], $p=ns$);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], $p=ns$; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], $p=ns$; RAW vs PLA: RR=1,0 [95%CI: 0,65; 1,5], $p=ns$; OR=1,00 [95%CI: 0,53; 1,87], $p=ns$);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RAW vs PLA: OR=1,62 [95%CI: 0,76; 3,47], p=ns);

- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RAW vs PLA: RR=0,73 [95%CI: 0,40; 1,30], p=ns; OR=0,96 [95%CI: 0,46; 2,00], p=ns);
- wykazano zbliżone częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu i rawulizumabu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=4,18 [95%CI: 0,82; 33,83], p=ns; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=4,2 [95%CI: 0,83; 34,77], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla rawulizumabu i placebo (RR=1,3 [95%CI: 0,59; 2,7], p=ns; OR=1,30 [95%CI: 0,55; 3,08], p=ns). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Zilukoplan vs placebo (komparator dodatkowy)

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg w porównaniu z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego w populacji chorych z uogólnioną miastonią wykazała, że w 12. tygodniu terapii:

- dla skali MG-ADL:
 - zmiana wyniku MG-ADL w odniesieniu do stanu wyjściowego, była **istotnie statystycznie większa i klinicznie istotna w grupie chorych leczonych zilukoplanem** (LSM=-4,39 pkt [-5,28; -3,50]) w porównaniu z chorymi w grupie placebo (LSM=-2,30 pkt [-3,17; -1,43]): LSM=-2,09 pkt [-3,24; -0,95], p=0,0004;
 - za większą skutecznością zilukoplanu w porównaniu do placebo przemawiają wyniki otrzymane w poszczególnych subpopulacjach:
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE zmiany wyników skali MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: -4,93 pkt [SE: 0,54] oraz -2,94 pkt [SE: 0,50] (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio -4,39 pkt oraz -2,30 w populacji całkowitej (Howard 2023));
 - wyniki raportowane dla populacji zgodnej z protokołem wskazywały na **istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu** w zakresie zmiany wyniku MG-ADL (LSM=-4,48

- (SE=0,48) [-5,42; -3,53]) w porównaniu do placebo (LSM=-2,13 pkt (SE=0,45) [-3,02; -1,24]): LSM=-2,35 pkt (SE=0,62) [-3,56; -1,13], $p<0,001$;
- chorzy z wyjściowym wynikiem MG-ADL ≤ 9 pkt: -3,88 pkt vs -2,48 pkt;
 - chorzy z wyjściowym wynikiem MG-ADL ≥ 10 pkt: -5,24 pkt vs -3,06 pkt;
 - chorzy z wyjściowym wynikiem QMG ≤ 17 pkt: -4,19 pkt vs -2,81 pkt;
 - chorzy z wyjściowym wynikiem QMG ≥ 18 pkt: -5,11 pkt vs -2,88;
 - chorzy z miastenią trwającą <5 lat: -3,92 pkt vs -3,04 pkt;
 - chorzy z miastenią trwającą ≥ 5 lat: -5,38 pkt vs -2,62 pkt;
- u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu odnotowano ≥ 3 pkt. redukcję wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej (73% vs 46%): OR=3,18 [95%CI: 1,66; 6,10], $p=0,0005$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,28 [95%CI: 0,14; 0,42], $p<0,0001$; NNT_{12 tyg.}=4 [95%CI: 3; 8] (obliczenia własne);
 - ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie zilukoplanu (78% vs 53%): OR= 3,08 [95%CI: 1,59; 5,95], $p=0,0008$; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,38], $p=0,0004$; NNT_{12 tyg.}= 5 [95%CI: 3; 10];
 - w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE odsetki chorych z ≥ 3 pkt. redukcją wyniku MG-ADL w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 73,7% i 46,8%) (Utsugisawa 2025);
 - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach wystąpiła ≥ 2 pkt⁶ redukcja wyniku MG-ADL (79% vs 67%): OR=1,86 [95%CI: 0,94; 3,68], $p=ns$; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na;
 - zgodnie z wynikami analizy wrażliwości tj. analizy J2R zmiana wyniku MG-ADL, była istotnie statystycznie większa i klinicznie istotna w grupie chorych leczonych zilukoplanem LSM=-4,47 pkt (SE=0,45) [95%CI: -5,35; -3,59]) w odniesieniu do placebo (LSM=-2,44 pkt (SE=0,44) [95%CI: -3,31; -1,58]): LSM=-2,03 pkt [95%CI: -3,16; -0,89], $p=0,0005$;
- dla skali QMG:
 - zmiana wyniku QMG w odniesieniu do stanu wyjściowego wynosiła LSM=-6,19 pkt [95%CI: -7,29; -5,08] w grupie zilukoplanu oraz LSM=-3,25 pkt [95%CI: -4,32; -2,17] w grupie placebo; różnica pomiędzy grupami wskazała na istotnie statystycznie większą skuteczność zilukoplanu w zakresie

⁶ Minimalna klinicznie istotna różnica.

ocenianego punktu końcowego (LSM=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], $p<0,0001$);

- w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej zmiany wyników skali QMG w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: -6,23 pkt [SE: 0,68] oraz -3,51 pkt [SE: 0,53] (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio -6,19 pkt oraz -3,25 w populacji całkowitej (Howard 2023));
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo:
 - doświadczył ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej (58% vs 33%): OR=2,87 [95%CI: 1,52; 5,40], $p=0,0012$ (wynik na podstawie publikacji); RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,40], $p=0,0006$; NNT_{12 tyg.}= 4 [95%CI: 3; 10] (obliczenia własne);
 - doświadczył ≥ 5 pkt. redukcji wyniku QMG (62% vs 38%): OR=2,68 [95%CI: 1,45; 4,94], $p=0,002$; RD=0,24 [95%CI: 0,10; 0,39], $p=0,0006$; NNT_{12 tyg.}= 4 [95%CI: 3; 10];
 - doświadczył ≥ 3 pkt. redukcji wyniku QMG⁶ (77% vs 55%): OR=2,75 [95%CI: 1,43; 5,28], $p=0,002$; RD=0,22 [95%CI: 0,08; 0,36], $p=0,002$; NNT_{12 tyg.}=5 [95%CI: 3; 12];
- w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) obserwowano porównywalne jak w populacji całkowitej badania RAISE odsetki chorych z ≥ 5 pkt. redukcją wyniku QMG w grupach zilukoplanu i placebo (odpowiednio: 57,1% i 34,4% (Utsugisawa 2025) vs odpowiednio 62% oraz 38% w populacji całkowitej (Howard 2023));
- dla skali MGC:
 - zmiana wyniku MGC (tj. jego obniżenie) była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu (LSM=-8,62 pkt [95%CI: -10,22; -7,01]) w porównaniu z placebo (LSM=-5,42 pkt [95%CI: -6,98; -3,86]; LSM=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], $p=0,0023$);
- dla skali MG-QoL 15r:
 - redukcja wyniku MG-QoL 15r w odniesieniu do stanu wyjściowego, była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu (LSM=-5,65 pkt [95%CI: -7,17; -4,12]) w porównaniu z placebo (LSM=-3,16 [95%CI: -4,65; -1,67]) stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego: LSM=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], $p=0,0128$;
- dla skali Neuro-QoL:
 - redukcja wyniku Neuro-QoL w zakresie domeny dotyczącej zmęczenia była istotnie statystycznie większa w grupie zilukoplanu niż w grupie placebo (MD=-3,61 [95%CI: -6,18; -1,05], $p=0,0060$) (Weiss 2024);
- w zakresie stosowania terapii ratunkowej:

- o ryzyko zastosowania terapii ratunkowej było nieistotne statystycznie, o 58% mniejsze w grupie zilukoplanu: HR=0,42 [95%CI: 0,12; 1,20], p=ns;
- o u porównywalnego odsetka chorych w grupie zilukoplanu oraz placebo zastosowano leczenie ratunkowe (5% vs 12%): OR=0,38 [95%CI: 0,11; 1,26], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;
- minimalne nasilenie objawów występowało ze zbliżoną częstością w grupie zilukoplanu i placebo (14% vs 6%): OR=2,61 [95%CI: 0,87; 7,86], p=ns (wynik na podstawie publikacji); RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,17], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na (obliczenia własne);

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w dawce 0,3 mg/kg w porównaniu z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego w populacji chorych z uogólnioną miastenią wykazała, że w 12. tygodniu terapii:

- ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u porównywalnego odsetka chorych w grupie zilukoplanu i placebo (13% vs 15%): OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na, w tym poszczególne, takie jak:
 - o pogorszenie miastonii (2% vs 6%): OR=0,40 [95%CI: 0,07; 2,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - o COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19 (1% vs 3%): OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,02], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- porównywalny odsetek chorych w grupie zilukoplanu i placebo przerwał leczenie ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych (5% vs 2%): OR=2,10 [95%CI: 0,37; 11,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (33% vs 25%): OR=1,45 [95%CI: 0,75; 2,80], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały z porównywalną częstością w grupie zilukoplanu i placebo (12% vs 13%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- w obydwu grupach odnotowano jednakową liczbę zgonów (1% vs 1%): OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,63], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (77% vs 70%): OR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,30], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na, w tym:
 - o ze zbliżoną częstością występowały:
 - zasinienie w miejscu podania (16% vs 9%): OR=1,94 [95%CI: 0,77; 4,90], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - ból głowy (15% vs 16%): OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,12; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;

- pogorszenie miastonii (10% vs 9%): OR=1,17 [95%CI: 0,43; 3,19], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,10], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- ból w miejscu podania (9% vs 3%): OR=2,91 [95%CI: 0,74; 11,35], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- stłuczenie (8% vs 3%): OR=2,51 [95%CI: 0,63; 10,05], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zakażenie dróg moczowych (8% vs 5%): OR=1,86 [95%CI: 0,52; 6,60], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- wzrost aktywności amylazy (6% vs 2%): OR=2,65 [95%CI: 0,50; 14,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zapalenie nosogardzieli (6% vs 3%): OR=1,75 [95%CI: 0,40; 7,56], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- wysypka (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- wymioty (3% vs 6%): OR=0,60 [95%CI: 0,14; 2,59], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- z większą częstością w grupie zilukoplanu występowała jedynie biegunka (10% vs 2%): OR=5,03 [95%CI: 1,05; 23,98], p=0,04; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=12 [95%CI: 6; 98] oraz wzrost aktywności lipazy, w przypadku którego istotność statystyczną osiągnięto jedynie w zakresie parametru bezwzględnego (8% vs 1%): OR=7,71 [95%CI: 0,93; 64,05], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=ns; NNH_{12 tyg.}=14 [95%CI: 7;122].
- występowanie infekcji odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach: (27% vs 18%): OR=1,64 [95%CI: 0,80; 3,38], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,21], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - w tym najczęściej infekcji górnych dróg oddechowych (14% vs 7%): OR=2,22 [95%CI: 0,79; 6,20], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- zilukoplan charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany w subpopulacji chorych, u których zastosowano wcześniej terapię ratunkową (IVIg/PLEX) (Utsugisawa 2025).

Opracowania wtórne

We wszystkich włączonych do niniejszego raportu opracowaniach wtórnych włączono badanie RAISE, dla którego w przypadku porównania zilukoplanu 0,3 mg/kg vs placebo raportowano następujące wyniki, wskazujące na:

- w badaniu Chen 2023:
 - istotnie statystycznie większą w grupie zilukoplanu zmianę wyników następujących skal:
 - MG-ADL: MD=-2,1 pkt [95%CI: -2,5; -1,7], p<0,05;
 - QMG: MD=-2,9 pkt [95%CI: -3,4; -2,5], p<0,05;
 - MGC: MD=-3,2 pkt [95%CI: -3,9; -2,5], p<0,05;
 - MG-QoL-15r: MD=-2,5 pkt [95%CI: -3,2; -1,8], p<0,05;

- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns;
- zbliżoną częstość występowania bólu głowy: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns;
- istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunki w grupie zilukoplanu: RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05;
- w badaniu Sacca 2023:
 - **istotnie statystycznie większą w grupie zilukoplanu redukcję wyników następujących skal:**
 - MG-ADL: MD=-2,12 pkt [95%CI: -3,27; -0,97], p<0,05;
 - QMG: MD=-3,07 pkt [95%CI: -3,42; -1,78], p<0,05;
 - MGC: MD=-3,24 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], p<0,05;
 - MG-QoL-15: MD=-0,34 pkt [95%CI: -0,64; -0,05], p<0,05;
- w badaniu Zhong 2024:
 - **istotnie statystycznie większą w grupie zilukoplanu redukcję wyników następujących skal:**
 - QMG po 1 tyg.: MD=-3,80 pkt [SD: 3,6] vs MD=-1,60 pkt [SD: 3,4], p<0,05;
 - QMG po 4 tyg.: MD=-5,70 pkt [SD: 4,5] vs MD=-2,80 pkt [SD: 4,8], p<0,05;
 - QMG - najlepsza odpowiedź: MD=-6,20 pkt [SD: 7,6] vs MD=-3,30 pkt [SD: 5,1], p<0,05;
- w raporcie NICE 2024:
 - **istotnie statystycznie większą w grupie zilukoplanu redukcję wyników następujących skal:**
 - MG-ADL: MD=-2,03 pkt [95%CI: -0,89; -3,16], p<0,05;
 - QMG: MD=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], p<0,05;
 - MGC: MD=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], p<0,05;
 - MG-QoL-15r: MD=-2,29 pkt [95%CI: bd], p<0,05;
- w raporcie CADH 2025:
 - **istotnie statystycznie większą w grupie zilukoplanu redukcję wyników następujących skal:**
 - MG-ADL: MD=-2,09 pkt [95%CI: -3,24; -0,95], p<0,05;
 - QMG: MD=-2,94 pkt [95%CI: -4,39; -1,49], p<0,05;
 - MGC: MD=-3,20 pkt [95%CI: -5,24; -1,16], p<0,05;
 - MG-QoL-15r: MD=-2,49 pkt [95%CI: -4,45; -0,54], p<0,05.

Dodatkowe dowody naukowe

Włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych 12-tygodniowe badanie Howard 2020, dla porównania dotyczącego zilukoplanu podawanego w dawce 0,3 mg/kg vs placebo wykazało, że:

- w ramach analizy skuteczności:
 - zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg prowadzi do **istotnej statystycznie⁷ i klinicznie większej w porównaniu do placebo redukcji** (w 12 tyg. terapii vs *baseline*) następujących wyników:
 - QMG (-6,0 vs -3,2): LSM=-2,8 pkt (SEM=1,7), p=0,05;
 - MG-ADL (-3,4 vs -1,1): LSM=-2,3 pkt (SEM=1,3), p=0,04;
 - MG-QoL 15r (-5,9 vs -2,1): LSM=-3,7 pkt (SEM=2,4), p=0,06;
 - MGC (-7,4 vs -3,3): LSM=-4,1 pkt (SEM=2,2), p=0,04;
 - wyższy odsetek chorych w grupie zilukoplanu w porównaniu z placebo uzyskał redukcję wyniku QMG o co najmniej 3 pkt (w 12 tyg. terapii vs *baseline*); różnica nie osiągnęła istotności statystycznej;
 - odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie, był wyższy w grupie ZILU_{0,3 mg/kg} w odniesieniu do placebo; różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej;
 - odsetek chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe (IVIg lub PLEX), był niższy w grupie ZILU_{0,3 mg/kg} (7% vs 20%), różnica nie osiągnęła istotności statystycznej;
- w ramach analizy bezpieczeństwa zaobserwowano, że zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach zilukoplanu w porównaniu z placebo.

W badaniu RAISE-XT dotyczącym przedłużonej obserwacji chorych, którzy wzięli udział w badaniach Howard 2020 i RAISE, zgodnie z danymi raportowanymi dla mediany czasu ekspozycji wynoszącej 1,2 roku (zakres 0,11-4,45), wyniki przedłużonej obserwacji potwierdziły trwałą skuteczność zilukoplanu w zakresie zmiany wyniku MG-ADL w 24. tygodniu badania vs *baseline*, która wynosiła LSM=-6,46 pkt [SE: 0,87] i LSM=-6,06 pkt [SE: 0,52] odpowiednio u chorych przyjmujących wcześniej placebo i zilukoplan. Omawiane korzyści wynikające ze stosowania zilukoplanu potwierdziły również odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt (wspomniany odsetek zwiększył się z 74,0% [*baseline*] do 87% pacjentów [60. tydzień badania RAISE-XT] u pacjentów leczonych wcześniej zilukoplanem oraz z 52% do 86% u chorych przyjmujących wcześniej placebo). Wraz z czasem trwania badania zwiększał się również odsetek chorych, u których objawy osiągały jedynie minimalne nasilenie (MSE). Wspomniany odsetek chorych w grupie zilukoplanu wzrósł z 19% do 35% (*baseline* vs 60 tydz.), a w grupie wcześniej przyjmującej placebo z 8% do 39%. Analizy przeprowadzone dla mediany czasu ekspozycji równej 1,8 roku (zakres: 0,11; 5,1; N=200) były spójne z tymi otrzymanymi w ramach wcześniejszej analizy kontrolnej - w 96. tygodniu średnia zmiana wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową badania randomizowanego wyniosła -6,33 (SE: 0,49) i -7,83 (SE: 0,60) odpowiednio

⁷ W badaniu Howard 2020 wynik uznawano za istotny statystycznie przy $p < 0,10$.

dla chorych, którzy w badaniach randomizowanych otrzymywali zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg i placebo (Genge 2024b).

W badaniu RAISE-XT w 60. tygodniu odpowiednio 30% (n=18/60) i 22% (n=12/54) spośród chorych otrzymujących kortykosteroidy w grupie zilukoplanu i grupie placebo, zmniejszyło dawkę/odstawiło te leki (średnie zmniejszenie dawki: 14 mg i 16 mg; średnia [SD] zmiana vs baseline w wynikach skali MG-ADL: -5,00 [SD: 3,96] i -5,67 [SD: 6,89]; 12% (n=7/60) i 7% (n=4/54) chorych otrzymujących odpowiednio zilukoplan i placebo, miało zwiększoną dawkę kortykosteroidów (średni wzrost -12 mg w obu grupach) (Genge 2024, Boroojerdi 2024, Channa 2024). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Hewamadduma 2025, do 60. tygodnia 45,6% pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania RAISE i dla których dostępne były dane, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów. Do 120. tygodnia 61,1% (n=33/54) chorych, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania randomizowanego, zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania kortykosteroidów (średnia redukcja dawki o 15,5 mg). U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -6,55 pkt (SD=3,65). Spośród chorych leczonych niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSIST) na początku badania randomizowanego, do 120. tygodnia 29,8% (n=14/47) zmniejszyło dawkę lub zaprzestało przyjmowania ≥ 1 NSIST. U tych chorych średnia zmiana wyniku skali MG-ADL wyniosła -7,57 pkt (SD=4,69). Spośród wszystkich chorych do 120. tygodnia 9,3% (n=8/86) zwiększyło dawkę lub rozpoczęło przyjmowanie kortykosteroidów, 2,4% chorych (n=2/85) zwiększyło dawkę NSIST, wliczając w to jednego, który rozpoczął terapię nowym NSIST (Hewamadduma 2025).

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa badania RAISE-XT, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 1,2 (0,11-4,45) lat, zdarzenia niepożądane (TEAEs) wystąpiły u 188 (94%) pacjentów, przy czym najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie objawów miastonii (n=52, 26%) i COVID-19 (n=49, 25%). Bóle głowy wystąpiły u 35 chorych (18%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 64 chorych (32%), natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu - u 57 chorych (29%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 67 chorych (34%), natomiast zdarzenia niepożądane powodujące trwale przerwanie leczenia - u 17 chorych (9%). Zgon wystąpił u 4 chorych (2%) - zatrzymanie krążenia u dwóch chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przypadkowy uraz głowy u 1 chorego w grupie ZILU 0,3/ZILU 0,3 oraz zgon z nieznaną przyczyną u 1 chorego w grupie PLA/ZILU 0,3, który miał poważne ryzyko sercowo-naczyniowe i ciężkie zapalenie płuc, które rozpoczęło się 2 dni wcześniej. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem. Do 120. tygodnia, w ciągu mediany (zakres) ekspozycji wynoszącej 2,2 (0,1-5,6) lat, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,0% (n=194/200) chorych. Dwoma najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były COVID-19 (35,5% [n=71/200] chorych) i pogorszenie miastonii (29,5% [n=59/200] chorych). Łącznie u 40,5% (n = 81/200) chorych raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Sześć ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 2,5% (n=5/200) chorych, uznano za związane z leczeniem (po jednym (0,5%) zdarzeniu zapalenia przetyku, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia [występującego po prawej wewnętrznej stronie uda, które nie jest zalecanym miejscem podania leku], ropnia jelita grubego i zapalenia tkanki łącznej u czterech chorych oraz zdarzenia bólu głowy i światłowstrętu u jednego chorego) (Hewamadduma 2025).

Na podstawie wyników badania RAISE-XT można wnioskować, że zilukoplan wykazuje trwałą, utrzymującą się do 120 tygodnia skuteczność w zakresie zmiany wyniku MG-ADL oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa podczas długotrwałego

stosowania. Stosowanie zilukoplanu związane jest także z redukcją dawki lub zaprzestaniem stosowania kortykosteroidów u ponad połowy chorych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - u około jednej trzeciej chorych, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia. Dodatkowym atutem zilukoplanu jest także wysoka satysfakcja pacjentów z drogi podania leku.

Ocena efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną zilukoplanu w analizowanej populacji chorych z uogólnioną miastonią spełniających kryteria włączenia i wykluczenia.

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*, AChR).

Stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MGC w porównaniu do stosowania efgartigimodu.

Stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali QMG oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-QoL-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu.

Stosowanie zilukoplanu związane jest ze zwiększoną częstością występowania biegunki, jednak większość obserwowanych zdarzeń była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%).

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania klinicznego fazy 3, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu w porównaniu z placebo w populacji chorych z miastenią wskazują, że stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej prowadzi do istotnie statystycznie większej oraz klinicznie istotnej poprawy w ocenie wyników podstawowych parametrów zaawansowania i kontroli choroby w porównaniu do placebo, stosowanego jako terapia dodana do leczenia standardowego. Do wspomnianych wyników należą zmiany (pomiędzy 12. tygodniem terapii, a stanem początkowym) następujących parametrów: wyniku MG-ADL - zarówno w całkowitej populacji ocenianej w badaniu jak i jego subpopulacjach, wyniku QMG, MGC, MG-QoL 15r oraz Neuro-QoL.

Profil bezpieczeństwa zilukoplanu był akceptowalny, a nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych było w zdecydowanej większości łagodne do umiarkowanego.

W ramach przedłużonej obserwacji chorych biorących udział w badaniu randomizowanym RAISE obserwowano dalszą poprawę wyników dotyczących skuteczności (m.in. w zakresie zmian wyników skal MG-ADL, QMG i MGC) po zakończeniu badania randomizowanego do 24 tygodnia po rozpoczęciu leczenia zilukoplanem, która następnie utrzymywała się do 120 tygodnia. Skuteczność leku u chorych przechodzących z grupy placebo na leczenie zilukoplanem obserwowano już po tygodniu stosowania leku. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa leku. Długoterminowy profil bezpieczeństwa zilukoplanu był akceptowalny. Dodatkową korzystną cechą ocenianego leku pozostaje możliwość zmniejszenia dawki lub odstawienia jednocześnie stosowanej terapii immunosupresyjnej, w tym terapii kortykosteroidami bądź niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi, przy zachowaniu utrzymującej się skuteczności leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można więc stwierdzić, że zilukoplan pozostaje skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, służącą do leczenia uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny. Ponadto jego dużą zaletą jest fakt, iż jest to pierwsza dostępna terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastenią mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory

nie jest zmuszony do wizyt w szpitalu w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Możliwość samodzielnego podania leku w warunkach domowych ma ogromne znaczenie dla pacjentów, ale jest także istotne z perspektywy organizacji pracy danego ośrodka realizującego program lekowy. Podanie zilukoplanu za pomocą ampułko-strzykawki okazało się być bezpieczne i skuteczne dla użytkowników. Możliwość samodzielnego podawania leku w warunkach domowych zmniejsza ingerencję w życie pacjentów i zwiększa ich niezależność. Podczas badania użyteczności walidacyjnej nie odkryto żadnych nowych błędów w stosowaniu (Domanska 2024). Co więcej, spośród chorych zmieniających terapię inhibitorami dopełniacza stosowanymi dożylnie na zilukoplan podawany podskórnie, po 12 tygodniach od zmiany zdecydowana większość chorych (77%) preferowała podskórne podanie zilukoplanu niż wcześniej stosowaną terapię dożylną (Freimer 2025).

Wprowadzenie finansowania zilukoplanu umożliwi dorosłym chorym z miastenią uogólnioną z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne we Francji (HAS 2024), Holandii (ZN 2024) i Kanadzie (CADTH 2025b), a także została uwzględniona w najnowszych niemieckich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastonii (GNS 2024). Zilukoplan dzięki swojej budowie oraz podwójnemu mechanizmowi działania, wpływa na hamowanie kluczowych szlaków leżących u podstaw patofizjologii uogólnionej miastonii, wpływając tym samym na proces uszkodzania połączeń nerwowo-mięśniowych. Jego działanie przekłada się na szybkie i utrzymujące się w czasie korzyści dla zdrowia i życia chorego, zapobiegając jednocześnie dalszemu postępowi tej przewlekłej, nieprzewidywalnej choroby autoimmunologicznej oraz związanych z nią obciążeń zarówno fizycznych i psychicznych, jak i finansowych.

Dostęp do terapii zilukoplanem wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcjonowania chorych obciążonych zmiennymi i nieprzewidywalnymi objawami miastonii, a także poszerzy ograniczone możliwości celowanego leczenia miastonii, umożliwiając tym samym zindywidualizowanie terapii każdego pacjenta.

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia wszystkich zarejestrowanych 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 (Raport Miastenia 2024).

Refundacja zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich w Polsce.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 64. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

Ocena jakości badań wtórnych
• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),

Ocena jakości badań wtórnych
• opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania.

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

14.2 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

14.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Skale

14.4.1 MG-ADL

Skala MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*) składa się z 8 domen, umożliwiających ocenę ciężkości objawów miastonii. Wyższe wyniki oznaczają cięższą postać choroby, a co za tym idzie większe trudności w wykonywaniu codziennych aktywności. Łączny wynik w skali MG-ADL mieści się w zakresie 0-24 punkty. Przyjmuje się, że 2-punktowa poprawa wyniku MG-ADL ma znaczenie kliniczne (Wolfe 1999, Muppidi 2011).

14.4.2 QMG

Skala QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) to ustandaryzowany i zwalidowany punktowy system oceny stanu zdrowia chorego z miastenią (Barnett 2012). Skala sprawdza 13 elementów, w tym zajęcie oczu i twarzy, połykanie, mowę, siłę kończyn i natężoną pojemność życiową (FVC). Do oceny FVC przy każdym badaniu uczestnika badania należy używać tego samego spirometru i w miarę możliwości ta sama osoba powinna przeprowadzać ocenę. Punktacja dla każdej pozycji waha się od braku słabości (0) do poważnego osłabienia (3), przy ogólnym zakresie punktacji od 0 do 39. Im wyższy wynik QMG tym większe upośledzenie badanej funkcji. Szacuje się, że poprawa wyniku QMG o 2-3 punkty może wskazywać na klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia chorego (Barohn 1998). Zmiana o 2 punkty jest klinicznie istotna u chorych z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, natomiast zmiana o 3 punkty jest klinicznie istotna u chorych z cięższym przebiegiem choroby (Thomsen 2020, Barnett 2018).

14.4.3 MGC

Skala MGC (ang. *Myasthenia Gravis-Composite*) została zwalidowana (Burns 2010) i sprawdza 10 pozycji, przy czym poszczególne pozycje mają różną wagę. Ogólny wynik mieści się w zakresie od 0 do 50, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. W celu oceny skali MGC badacz lub wykwalifikowana osoba ocenia uczestnika badania w celu uzyskania punktów za wszystkie elementy z wyjątkiem dotyczących mówienia, żucia i połykania, które uczestnik badania ocenia samodzielnie. Za klinicznie znaczącą zmianę uważa się zmianę o 3 punkty (Benatar 2012, Muppidi 2011, Burns 2010).

14.4.4 MG-QoL-15r

MG-QoL15r to krótka ankieta wypełniana przez uczestnika badania, która ma na celu ocenę niektórych aspektów jakości życia związanej z miastenią. Skala MG-QoL-15r została zaprojektowana w celu oceny perspektywy pacjenta w codziennej praktyce klinicznej lub w badaniu klinicznym. Skala MG-QoL-15r składa się z 15 elementów.

14.4.5 Neuro-QoL

Skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. *Neurological Quality of Life, Neuro-QoL*) to skala oceniająca i monitorująca fizyczne, psychiczne i społeczne skutki

schorzeń neurologicznych u dorosłych i dzieci. Im niższy wynik oceny Neuro-QoL tym w lepszym stanie znajduje się chory (HM 2023).

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
PORÓWNANIE Z EFGARTIGIMODEM I RAWULIZUMABEM		
Opracowania wtórne		
1	Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
2	Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867.
PORÓWNANIE Z PLACEBO		
Badania pierwotne		
1	RAISE	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmitowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Neurol.</i> 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508. Utsugisawa K, Deguchi K, Konno S, Masuda M, Minami N, Murai H, et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the phase III randomized RAISE study. <i>Clin Exp Neuroimmunol.</i> 2023. https://doi.org/10.1111/cen3.12766 Howard J.F., Utsugisawa K., Leite M.I., Boroojerdi B., Vanderkelen M., Genge A. Daily self-injection of zilucoplan improved symptoms in people with generalized myasthenia gravis in the RAISE clinical study: a Plain Language Summary of Publication. <i>Future Neurology</i> 2025 20:1 Article Number 2459587. Utsugisawa K, Masuda M, Boroojerdi B, Grimson F, Howard JF Jr; RAISE Study Team. Efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis who have not previously received immunoglobulin or plasma exchange: A subgroup analysis from the Phase 3 RAISE study. <i>J Neurol Sci.</i> 2025 Jul 15;474:123550. doi: 10.1016/j.jns.2025.123550. de la Borderie G, Chimits D, Boroojerdi B, Brock M, Duda PW, Grimson F, Mahoney P, Strimenopoulou F, Cutter G, Aban I, Brauner S, Petersson M, Howard JF Jr, Bennett N. Maintenance of zilucoplan efficacy in patients with generalised myasthenia gravis up to 24 weeks: a model-informed analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2024 Sep 21;17:17562864241279125. doi: 10.1177/17562864241279125. Weiss MD, Freimer M, Leite MI, Maniaol A, Utsugisawa K, Bloemers J, Boroojerdi B, Howard E, Savic N, Howard JF Jr. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol.</i> 2024 May;271(5):2758-2767. doi: 10.1007/s00415-024-12209-3. <u>Abstrakty:</u>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Boroogjerdi B., Grimson F., Howard J.F. Efficacy of zilucoplan in gMG without prior Ig or plasma exchange in RAISE study. Clinical Neurology 2024 64 Supplement 1 (S239-). Channa H., Saskia B., Raul J.-M., Isabel L., Angelina M., Malgorzata Z., Babak B., Petra D., Borderie Guillemette D.L., James H. Subgroup outcomes from RAISE: a randomised, phase 3 trial of zilucoplan in generalised myasthenia gravis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2023 94 Supplement 1 (A81-). Grimson, F., et al. (2023). "CO128 Health-Related Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis- the Relationship between MG-ADL and EQ-5D-5L in the RAISE Study." Value in Health 26(12): S37 Leite, M., et al. (2022). "Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Safety and Tolerability Results From the Phase 3 Randomised RAISE Study." Journal of Neuromuscular Diseases 9: S241-S242. Masuda, M., et al. (2023). "Outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." Clinical and Experimental Neuroimmunology 14(1): 69-70. Suzuki, Y., et al. (2023). "Efficacy and safety of zilucoplan in Myasthenia Gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial." Clinical and Experimental Neuroimmunology 14(1): 70. Weiss, M. D., et al. (2023). "Subgroup outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." Neurology 100(17). Weiss, M., et al. (2025) Effect of Zilucoplan on Myasthenia Gravis-Specific Outcome Subdomain Scores in RAISE: a Phase 3 Study (S34.004). Neurology 104, 1803 DOI: 10.1212/WNL.0000000000208755.
Opracowanie wtórne		
1	Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. Front Immunol. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226. PMID: 38022544; PMCID: PMC10663412.
2	Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872. Epub 2023 May 30. PMID: 37204031.
3	Zhong 2024	Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. Front Neurol. 2024 Oct 28;15:1479685. doi: 10.3389/fneur.2024.1479685.
4	NICE 2024	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 26.09.2024 r.]
5	CADTH 2025	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Howard 2020	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2020 May 1;77(5):582-592. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125. PMID: 32065623; PMCID: PMC7042797. <u>Abstrakty:</u> Howard, J., et al. (2018). "RA101495, a subcutaneously-administered peptide inhibitor of complement component C5 for the treatment of Myasthenia Gravis: Phase 2 design." <i>Muscle and Nerve</i> 58: S108. Howard, J., et al. (2019). "Zilucoplan, a self-administered subcutaneous peptide inhibitor of complement component 5 (C5) for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: phase 2 results." <i>Muscle and Nerve</i> 60(SUPPL 1): S129. Howard, J. F., et al. (2019). "Zilucoplan, a subcutaneously self administered peptide inhibitor of complement component 5 (C5), for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>European Journal of Neurology</i> 26: 41.
2	RAISE-XT	<u>Publikacje:</u> Howard JF Jr, Bresch S, Farmakidis C, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Nowak RJ, Sivakumar K, Śmiłowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Bloemers J, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE-XT Study Team*. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2024 Apr 17;17:17562864241243186. doi: 10.1177/17562864241243186. Hewamadduma C, Freimer M, Genge A, Leite MI, Utsugisawa K, Vu T, Boroojerdi B, Grimson F, Savic N, Vanderkelen M, Howard JF Jr; RAISE-XT study team. Changes in corticosteroid and non-steroidal immunosuppressive therapy with long-term zilucoplan treatment in generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol.</i> 2025 Jun 12;272(7):457. doi: 10.1007/s00415-025-13113-0. Weiss, M.D., Freimer, M., Leite, M.I. <i>et al.</i> Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s00415-024-12209-3 <u>Abstrakty:</u> Antozzi, C., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Acta Myologica</i> 42: 58. Boroojerdi B., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Leite M., Beau Lejdstrom R., Grimson F., Savic N., Howard J. Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: an interim analysis of RAISE-XT. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2024 43 Supplement 1 Article Number 104441.636. Channa H., Angela G., Miriam F., Isabel L.M., Raphaëlle B.L., Babak B., Fiona G., Natasa S., Jr James F.H. CORTICOSTEROID DOSE TAPERING IN patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: interim analysis of RAISE-XT. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2024 95 Supplement 2 (A45-A46). Farmakidis, C. & Leite, M. & Bresch, S. & Freimer, M. & Genge, A. & Hewamadduma, C. & Hussain, Y. & Maniaol, A. & Mantegazza, R. & Śmiłowski, M. & Utsugisawa, K. & Duda, Petra & Boroojerdi, B. & Vanderkelen, M. & Borderie, G. & Bloemers, Jos & Howard, James. (2023). P273 Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in myasthenia gravis: RAISE-XT interim analysis. <i>Neuromuscular Disorders</i>. 33. S178. 10.1016/j.nmd.2023.07.440.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Freimer, M., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 100(17) Genge, A., et al. (2023). "Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in Myasthenia Gravis: RAISE-XT interim analysis." <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 455 Genge, A., et al. (2023). "Safety and tolerability of zilucoplan in RAISE-XT: a multicenter, open-label extension study in patients with myasthenia gravis." <i>BMJ Neurology Open</i> 5(suppl 1): A18. Genge, A., et al. (2024). "Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S31. Genge, A., et al. (2024). "Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S30-S31. Genge A., Hussain Y., Kaminski H.J., Leite M.I., Mantegazza R., Vu T., Brock M., Boroojerdi B., Vanderkelen M., De La Borderie G., Duda P.W., Howard J.F. RAISE-XT: Safety of zilucoplan in patients with myasthenia gravis [Encore Presentation]. <i>Clinical Neurology</i> 2023 63 Supplement 1 (S251-). Howard J.F., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Hussain Y., Maniaol A., Mantegazza R., Smilowski M., Utsugisawa K., Vu T., Weiss M., Duda P., Boroojerdi B. Long-term Safety and Efficacy of Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Additional Interim Analyses of RAISE-XT. <i>Neurology</i> 2024 102:17 Supplement 1. Isabel L.M., Angela G., Renato M., Kimiaki U., Petra D., Babak B., Mark V., De La Borderie G., James H. RAISE-XT: interim analysis of an open-label extension study of zilucoplan in patients with myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2023 94 Supplement 1 (A81-A82).

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
PORÓWNANIE Z EFGARTIGIMODEM I RAWULIZUMABEM		
Opracowania wtórne		
1	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2021 Dec;30(12):1231-1240. doi: 10.1080/13543784.2021.2010704. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34821184.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
2	Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>CNS Drugs</i> . 2024 Feb;38(2):93-104.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
3	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. <i>Adv Ther</i> . 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.	Brak cech przeglądu systematycznego
4	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers.	Brak wyników w porównaniu z

N r	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 26.09.2024 r.]	wybrany komparatorem
5	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]	Brak wyników w porównaniu z wybrany komparatorem
PORÓWNANIE Z PLACEBO		
Opracowania wtórne		
1	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec;30(12):1231-1240. doi: 10.1080/13543784.2021.2010704. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34821184.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
2	Gilhus NE, Jacob S, Hashim M, Sanden SV, Drudge C, Nero A, Singh S, Gandhi K, Hutton B. Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons. J Comp Eff Res. 2025 Jun;14(6):e250009. doi: 10.57264/ceer-2025-0009.	Brak wyników dla analizowanego porównania
3	Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. CNS Drugs. 2024 Feb;38(2):93-104.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
4	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.	Brak cech przeglądu systematyczneg o

14.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 68. Krytyczna ocena badań włączonych do głównej części analizy.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
RAISE					
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III	75 ośrodków w Europie, Japonii i Ameryce Północnej	Chorzy w wieku 18-74 lata ze zdiagnozowaną uogólnioną miastonią (klasa II-IV wg klasyfikacji MGFA) (12 tygodni)	ZILU: N=86 PLA: N=88	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - zmiana wyników QMG, MGC i MG-QoL 15r w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do stanu wyjściowego; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 3-punktowa redukcja wyniku MG-ADL w ciągu 12-tygodniowego czasu trwania badania oraz nie zastosowano terapii ratunkowej; - odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 5-punktowa redukcja wyniku QMG w ciągu 12-tygodniowego czasu trwania badania oraz nie zastosowano terapii ratunkowej; - czas do zastosowania pierwszej terapii ratunkowej; - odsetek chorych z minimalnym nasileniem objawów w 12. tygodniu terapii, zdefiniowanym jako wynik MG-ADL od 0 do 1 oraz brak terapii ratunkowej; - zmiana jakości życia w odniesieniu do zaburzeń neurologicznych w 12. tygodniu terapii w porównaniu ze stanem wyjściowym (skala Neuro-QoL); - farmakodynamika tj. ocena aktywności układu dopełniacza za pomocą lizy (sRBC). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - częstość występowania TEAEs; - wyniki badań laboratoryjnych; - badania elektrokardiograficzne (EKG); - ocena immunogenności; - parametry życiowe;	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
				- wynik badania przedmiotowego; - skala oceny ciężkości samobójstw Columbia.	
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; - chorzy w wieku 18-74 lat; - pacjenci ze zdiagnozowaną uogólnioną miastenią (MGFA klasa II-IV); - wynik MG-ADL wynoszący co najmniej 6 pkt w chwili badania przesiewowego i w momencie rozpoczynania leczenia; - wynik QMG wynoszący co najmniej 12 pkt w chwili badania przesiewowego i w momencie rozpoczynania leczenia; - chorzy, którzy co najmniej 14 dni przed przyjęciem dawki badanego leku przyjęli czterowalentną szczepionkę meningokokową lub szczepionkę meningokokową przeciw serotypowi B (zgodnie z lokalnymi standardami opieki) - jeśli chory otrzyma badany lek wcześniej niż po upływie 14 dni od przyjęcia wspomnianej szczepionki (lub szczepionek), należy stosować odpowiednie leczenie profilaktyczne antybiotykami do 2 tygodni od pierwszego szczepienia; - dopuszczalne było jednoczesne przyjmowanie kortykosteroidów lub niesteroidowych terapii immunosupresyjnych, o ile w ciągu ostatnich 30 dni przed rozpoczęciem leczenia były one stosowane w stałych dawkach i nie oczekuje się zmian w stosowanych terapiach w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.				- Tymektomia w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub planowana tymektomia w ciągu 12-tygodniowego okresu trwania badania; - zaburzenia funkcji tarczycy; - dodatni wynik badań serologicznych dla autoprzeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej; - utrwalone osłabienie w ocenie badacza; - infekcja meningokokowa w wywiadzie; - trwająca lub niedawna (w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia) infekcja ogólnoustrojowa; - infekcja wymagająca dożylnego podania antybiotyków w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; - wcześniejsze leczenie inhibitorami układu dopełniacza; - przyjmowanie rytuksymabu w ciągu 12. miesięcy; - leczenie immunoglobuliną podawaną dożylnie lub podskórnie, bądź wymiana osocza w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; - wcześniejszy udział w badaniu klinicznym o charakterze eksperymentalnym.	
EKG - badanie elektrokardiograficzne; MG-ADL - ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis activities of daily living</i>); MGC - złożona skala oceny miastonii (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i>); MGFA - ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> ; MG-QoL 15r - 15 elementowa skala, służąca do oceny jakości życia pacjentów z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis quality of life 15-item revised</i>); Neuro-QoL - skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. <i>Neurological Quality of Life</i>); QMG - skala ilościowa oceny miastonii (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>); sRBC - krwinki czerwone pochodzące od owcy owcy (ang. <i>sheep red blood cells</i>); TEAEs - zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>).					

Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2023.

Chen 2023				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią MGFA II-V	Przeciwciała monoklonalne podawane dożylnie lub podskórnie, w tym zilukoplan Komparator: placebo	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgony.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov z datą odcięcia 1 czerwca 2023			13 badań RCT, w tym badanie RAISE	

Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sacca 2023.

Sacca 2023				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie innowacyjne, w tym zilukoplan	• skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, the Cochrane Library, konferencje międzynarodowe the American Academy of Neurology, European Academy of Neurology i Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (lata 1995-2022) z datą odcięcia do 31 grudnia 2023 r.			7 badań RCT, w tym badanie RAISE	

Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhong 2024.

Zhong 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT, opublikowane pełnotekstowo w języku angielskim	Chorzy z uogólnioną miastonią	Terapie innowacyjne, w tym zilukoplan Komparator: placebo	skala QMG.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Web of Science, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i ClinicalTrials.gov z data odcięcia 20 stycznia 2024 r.			12 badań RCT, w tym badanie RAISE	

Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2024.

NICE 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Badania RCT, nierandomizowane, jednoramienne	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią	Terapie w leczeniu miastonii, w tym zilukoplan Komparator: pozostałe terapie	- skala MG-ADL; - skala QMG; - skala MGC; - skala MG-QoL-15r; - zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, EudraCT z datą odcięcia 25 września 2023 r.			Badania RAISE i RAISE-XT	

Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2025.

CADTH 2025				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Nie sprecyzowano	Dorośli chorzy z uogólnioną miastonią	Terapie w leczeniu miastonii, w tym zilukoplan Komparator: pozostałe terapie	Nie sprecyzowano
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Bd			Badania RAISE i RAISE-XT	

14.8 Refundowane technologie medyczne

Tab. 74. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog A (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Katalog A										
Pyridostigmini bromidum										
Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	150 szt.	05909991014421	188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	90,86	98,13	104,01	118,66	118,66	ryczałt	4,80
Azathioprinum										
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	12,60	13,61	14,43	19,31	16,71	ryczałt	5,22
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	20,40	22,03	23,35	30,23	27,85	ryczałt	5,02
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	39,90	43,09	45,67	55,69	55,69	ryczałt	3,56
Prednisolonum										
Predasol, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991356699	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	ryczałt	4,01
Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	ryczałt	4,27
Predasol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991356668	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	ryczałt	4,01
Prednisonum										
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,60	9,29	9,85	10,60	1,05	ryczałt	9,54

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	24,87	10,53	ryczalt	15,79
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	34,36	21,07	ryczalt	15,80
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	26,00	28,08	29,76	36,43	26,34	ryczalt	13,88
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	12,20	12,94	14,89	5,27	ryczalt	11,54
Esotkaleno, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991529321	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	0,78	0,84	1,38	2,13	1,05	ryczalt	2,13
Esotkaleno, tabl., 10 mg	20 szt.	05909991529390	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	ryczalt	5,09
Esotkaleno, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991529352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	ryczalt	6,80
Esotkaleno, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991529345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,50	21,06	22,32	28,99	26,34	ryczalt	7,98
Esotkaleno, tabl., 5 mg	20 szt.	05909991529338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	ryczalt	4,63
Medoxa, tabl., 10 mg	20 szt.	05903060627352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	ryczalt	5,09
Medoxa, tabl., 20 mg	20 szt.	05903060627383	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	ryczalt	6,80
Medoxa, tabl., 25 mg	20 szt.	05903060627406	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,00	20,52	21,75	28,42	26,34	ryczalt	7,41

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Medoxa, tabl., 30 mg	20 szt.	05903060627420	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,50	24,30	25,76	33,07	31,60	ryczałt	7,87
Medoxa, tabl., 5 mg	100 szt.	05903060627345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,49	21,05	22,31	28,98	26,34	ryczałt	7,97
Medoxa, tabl., 5 mg	20 szt.	05903060627338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	ryczałt	4,63
Medoxa, tabl., 50 mg	20 szt.	05903060627444	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	37,50	40,50	42,93	52,67	52,67	ryczałt	10,67
Mycophenolas mofetil										
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	193,74	209,24	221,79	235,93	110,77	ryczałt	128,36
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	ryczałt	50,26
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12	ryczałt	50,26
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	65,00	70,20	74,41	86,56	79,12	ryczałt	10,64

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowani a	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	ryczałt	6,64
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990638208	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12	ryczałt	6,64
Tacrolimusum										
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86	ryczałt	4,35
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72	ryczałt	4,15
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	281,13	303,62	321,84	343,13	341,15	ryczałt	5,18
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	31,16	33,65	35,67	46,12	46,12	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	62,32	67,31	71,34	85,79	85,79	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	311,62	336,55	356,75	383,54	383,54	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	34,50	37,26	39,50	49,95	49,95	ryczałt	3,20

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowani a	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	69,00	74,52	78,99	93,44	93,44	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	138,00	149,04	157,98	176,52	176,52	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	207,00	223,56	236,97	258,26	258,26	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	345,00	372,60	394,96	421,75	421,75	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	93,50	100,98	107,04	121,84	121,84	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	127,13	137,30	145,54	162,13	162,13	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	402,00	434,16	460,21	485,03	485,03	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	529,00	571,32	605,60	634,35	634,35	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909991148713	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86	ryczałt	4,35
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72	ryczałt	4,15

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowani a	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50	ryczałt	3,20
Ciclosporinum										
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	220,00	237,60	251,86	271,54	271,54	ryczałt	3,20
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	49,95	53,95	57,19	68,67	68,02	ryczałt	3,85
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	105,30	113,72	120,55	136,03	136,03	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	220,00	237,60	251,86	271,54	271,54	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480424	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	248,49	268,37	284,47	305,60	305,60	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	248,50	268,38	284,48	305,61	305,61	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	256,50	277,02	293,64	314,77	314,77	ryczałt	3,20

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	49,95	53,95	57,19	68,67	68,02	ryczalt	3,85
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	105,30	113,72	120,55	136,03	136,03	ryczalt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	43,26	46,72	49,53	57,32	32,65	ryczalt	27,87
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	226,86	245,01	259,71	279,39	272,06	ryczalt	10,53
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	284,54	307,30	325,74	346,87	314,77	ryczalt	35,30
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	56,66	61,19	64,86	76,34	68,02	ryczalt	11,52
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,13	122,18	129,51	144,99	136,03	ryczalt	12,16
Cyclophosphamidum										
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	67,00	72,36	76,70	89,82	89,82	ryczalt	3,20

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miażdżnicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzęduwa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Methotrexatum										
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	15,27	16,49	17,49	23,31	23,31	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,94	72,30	76,64	89,09	89,09	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,25	96,39	102,18	116,29	116,29	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,88	144,59	153,26	169,71	169,71	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,51	192,79	204,36	222,54	222,54	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,13	240,98	255,44	274,90	274,90	ryczałt	4,27
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,76	289,18	306,54	327,29	327,29	ryczałt	5,12

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miasteni
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
ampulko-strzykawce, 20 mg/ml										
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	200,79	216,85	229,87	248,69	248,69	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	334,50	361,26	382,94	405,61	405,61	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	401,58	433,71	459,72	484,31	484,31	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	468,30	505,76	536,11	562,63	562,63	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,42	641,42	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	602,10	650,27	689,29	719,66	719,66	ryczałt	11,52

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	669,30	722,84	766,22	798,06	798,06	ryczalt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	735,90	794,77	842,45	875,69	875,69	ryczalt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	803,16	867,41	919,46	954,10	954,10	ryczalt	15,36
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791323	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	81,44	87,96	93,24	107,35	107,35	ryczalt	3,20
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791378	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	122,16	131,93	139,85	156,30	156,30	ryczalt	3,20
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791453	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	162,88	175,91	186,46	204,64	204,64	ryczalt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	16,73	18,07	19,15	24,97	23,31	ryczalt	4,86
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	22,31	24,09	25,54	32,49	31,08	ryczalt	4,61

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
strzykawce, 50 mg/ml										
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	27,88	30,11	31,91	39,73	38,85	ryczałt	4,08
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	33,47	36,15	38,32	47,02	46,62	ryczałt	3,60
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	39,03	42,15	44,68	54,21	54,21	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	44,62	48,19	51,08	61,19	61,19	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	50,18	54,19	57,45	68,15	68,15	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	55,78	60,24	63,86	75,14	75,14	ryczałt	3,20

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,93	72,28	76,63	89,08	89,08	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	66,93	72,28	76,63	89,08	89,08	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,24	96,38	102,16	116,27	116,27	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,86	144,57	153,24	169,69	169,69	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,51	222,51	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	223,10	240,95	255,41	274,87	274,87	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	ryczałt	5,12

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miasteni
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
strzykawce, 50 mg/ml										
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	133,86	144,57	153,24	169,69	169,69	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	178,48	192,76	204,33	222,51	222,51	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	267,72	289,14	306,48	327,23	327,23	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	356,96	385,52	408,65	431,96	431,96	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	446,20	481,90	510,81	536,69	536,69	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	535,44	578,28	612,98	641,42	641,42	ryczałt	10,24

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miasteni
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowani a	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	325,76	351,82	372,93	396,24	396,24	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	407,20	439,78	466,16	492,04	492,04	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	488,64	527,73	559,40	587,84	587,84	ryczałt	10,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	83,50	90,18	95,59	109,70	109,70	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	129,00	139,32	147,68	164,13	164,13	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	175,50	189,54	200,91	219,09	219,09	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	222,00	239,76	254,15	273,61	273,61	ryczałt	4,27

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	61,50	66,42	70,41	82,86	82,86	ryczałt	3,20
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	12 amp.-strz.	05995327187068	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,25	298,25	ryczałt	5,12
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05995327187051	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	80,80	87,26	92,50	106,61	106,61	ryczałt	3,20
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 12.5 mg	12 amp.-strz.	05995327187099	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	301,67	325,80	345,35	368,02	368,02	ryczałt	6,40
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 12.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187082	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	101,00	109,08	115,62	130,90	130,90	ryczałt	3,20
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg	12 amp.-strz.	05995327187129	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	363,60	392,69	416,25	440,84	440,84	ryczałt	7,68
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05995327187112	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	121,20	130,90	138,75	155,20	155,20	ryczałt	3,20
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	12 amp.-strz.	05995327187150	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	422,33	456,12	483,48	510,00	510,00	ryczałt	8,96

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
strzykawce, 17.5 mg										
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 17.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187143	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	141,40	152,71	161,87	179,41	179,41	ryczałt	3,20
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg	12 amp.-strz.	05995327187181	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	484,80	523,58	555,00	583,44	583,44	ryczałt	10,24
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05995327187174	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	161,60	174,53	185,00	203,18	203,18	ryczałt	3,41
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	12 amp.-strz.	05995327187242	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	606,00	654,48	693,75	725,59	725,59	ryczałt	12,80
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05995327187235	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	202,00	218,16	231,25	250,71	250,71	ryczałt	4,27
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 30 mg	12 amp.-strz.	05995327187303	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	724,00	781,92	828,84	863,48	863,48	ryczałt	15,36
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05995327187297	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	242,40	261,79	277,50	298,25	298,25	ryczałt	5,12
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	12 amp.-strz.	05995327187037	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	181,00	195,48	207,21	226,03	226,03	ryczałt	3,84

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
strzykawce, 7.5 mg										
Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05995327187020	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	60,60	65,45	69,38	81,83	81,83	ryczałt	3,20

Tab. 75. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog B (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B									
Immunoglobulinum humanum									
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990797868	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1325,00	1431,00	1516,86	1516,86	bezpłatny	0
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990797875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2650,00	2862,00	3033,72	3033,72	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990869572	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	600,00	648,00	686,88	595,30	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990869657	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	1200,00	1296,00	1373,76	1190,60	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990869541	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	300,00	324,00	343,44	297,65	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991067380	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	3000,00	3240,00	3434,40	2976,50	bezpłatny	0
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991072896	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	3000,00	3240,00	3434,40	2976,50	bezpłatny	0
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909991072902	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	6000,00	6480,00	6868,80	5953,00	bezpłatny	0
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991072872	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	750,00	810,00	858,60	744,13	bezpłatny	0
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 300 ml	05909991072926	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	9000,00	9720,00	10303,20	8929,50	bezpłatny	0

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991072889	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	1500,00	1620,00	1717,20	1488,25	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990425143	1066.0, Immunoglobulinum humanum	300,00	324,00	343,44	303,37	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990425174	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3000,00	3240,00	3434,40	3033,72	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	05909990425181	1066.0, Immunoglobulinum humanum	6000,00	6480,00	6868,80	6067,44	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990425150	1066.0, Immunoglobulinum humanum	750,00	810,00	858,60	758,43	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	05909990782208	1066.0, Immunoglobulinum humanum	9000,00	9720,00	10303,20	9101,16	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990425167	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1500,00	1620,00	1717,20	1516,86	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990725793	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3000,00	3240,00	3434,40	3033,72	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	05909990725809	1066.0, Immunoglobulinum humanum	6000,00	6480,00	6868,80	6067,44	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990725823	1066.0, Immunoglobulinum humanum	750,00	810,00	858,60	758,43	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	05909991078676	1066.0, Immunoglobulinum humanum	12000,00	12960,00	13737,60	12134,88	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990725786	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1500,00	1620,00	1717,20	1516,86	bezpłatny	0
Efgartigimod alfa									
Vyvgart, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. 20 ml	04150179912881	1297.0, Efgartigimod alfa	33500,00	36180,00	38340,00	38340,00	bezpłatny	0
Ravulizumabum									
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1 fiol. 11 ml	05391527740162	1285.0, Ravulizumab	71401,00	77113,08	79273,08	79273,08	bezpłatny	0
Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 3 ml	05391527740179	1285.0, Ravulizumab	19473,00	21030,84	22292,69	22292,69	bezpłatny	0

Zilukoplán (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Rituximabum									
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fioł.po 10 ml	07613421032975	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	bezpłatny	0
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fioł.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł.po 10 ml	05415062360507	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	bezpłatny	0
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fioł.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	bezpłatny	0
Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fioł.po 10 ml	05909991364908	1035.0, Rituximabum	882,00	952,56	1009,71	1009,71	bezpłatny	0
Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fioł.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	bezpłatny	0

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 76. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.2	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8.1	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią - porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem (diagram QUOROM/PRISMA).	42
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią - porównanie z placebo (diagram QUOROM/PRISMA).	44
Ryc. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE (OR).	52
Ryc. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE (RD).	52
.....	57
.....	60
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL.	63
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL. Poszczególne subpopulacje.	63
Ryc. 9. Analiza dotycząca odsetków chorych ze zmianami wyniku MG-ADL na poszczególnych poziomach w 12. tygodniu terapii w badaniu RAISE.	65
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii (OR).	65
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii (RD).	66
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii.	67
Ryc. 13. Analiza dotycząca odsetków chorych ze zmianą wyniku QMG na poszczególnych poziomach w 12. tygodniu terapii w badaniu RAISE.	68
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii (OR).	69
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii (RD).	69
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MGC.	70
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-QoL 15r.	71
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku Neuro-QoL w zakresie dotyczącej zmęczenia (Howard 2023).	72
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe (OR).	73
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe (RD).	73
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów (OR).	73
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów (RD).	74

Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (OR).....	81
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs) (RD).....	82
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs (OR).	82
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs (RD).....	83
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs) (OR).....	83
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs) (RD).....	83
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs) (OR).....	84
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs) (RD).....	84
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony (OR).....	84
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony (RD).....	85
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.1 (OR).	87
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.2 (OR).	88
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.1 (RD).	89
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs) cz.2 (RD).	90
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.	91
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.	91
Ryc. 39. Średni poziom zahamowania układu dopełniacza, mierzony w teście lizy sRBC w każdym wyznaczonych punkcie czasowym w badaniu RAISE.	92
Ryc. 40. Zmiany w 12. tygodniu terapii, w porównaniu ze stanem wyjściowym, wyników następujących parametrów: A) QMG; B) MG-ADL; C) MG-QoL 15r; D)MGC w grupach ZILU _{0,3} mg/kg i PLA w badaniu Howard 2020.	95
Ryc. 41. Wykresy radarowe potwierdzające spójność wyników w zakresie 4 ocenianych punktów końcowych u chorych przyjmujących w badaniu Howard 2020 A) zilukoplan 0,3 mg/kg; B) placebo.	96
Ryc. 42. Zmiana wyników QMG w 12. tygodniu badania Howard 2020 w porównaniu ze stanem wyjściowym w grupie ZILU _{0,3} mg/kg oraz PLA.	96
Ryc. 43. Odsetki chorych: A) osiągających MSE; B) u których zastosowano leczenie ratunkowe w zależności od grupy w badaniu Howard 2020.	97
Ryc. 44. Zmiany wyników MG-ADL w przebiegu badania RAISE-XT.....	99
Ryc. 45. Zmiany wyników QMG w przebiegu badania RAISE-XT.	100
Ryc. 46. Zmiany wyników MGC w przebiegu badania RAISE-XT.	100

Ryc. 47. Zmiany wyników MG-QoL 15r w przebiegu badania RAISE-XT.	100
Ryc. 48. Zmiany wyników Neuro-QoL w domenie dotyczącej zmęczenia w przebiegu badania RAISE-XT.	101
Ryc. 49. Odsetki pacjentów w badaniu RAISE-XT, którzy osiągnęli redukcję wyniku a) MG-ADL ≥ 3 pkt., b) QMG ≥ 5 pkt., c) minimalne nasilenie objawów (MSE).	102
Ryc. 50. Wyniki SIAQ uzyskane podczas pierwszej i drugiej oceny w ramach badania RAISE-XT (Howard 2024).	104

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	19
Tab. 2. Główne kryteria włączenia do leczenia efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem w ramach programu lekowego B.157.	22
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 08.07.2025 r.	26
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 08.07.2025 r.	27
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 08.07.2025 r.	27
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 08.07.2025 r.	27
Tab. 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	32
Tab. 8. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.	32
Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	34
Tab. 10. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	35
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	39
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	46
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.	46
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	47
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	47
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	48
Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu RAISE.	49
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu RAISE włączonym do analizy.	51
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE.	52
Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RAISE.	52
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na <i>ClinicalTrials.gov</i> - data ostatniego przeszukania: 24.09.2024 r.	53
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na <i>Clinicaltrialsregister.eu</i> - data ostatniego przeszukania: 24.09.2024 r.	53
Tab. 23. Analiza skuteczności - skala MG-ADL: ZILU vs EFG.	55
Tab. 24. Analiza skuteczności - skala MGC: ZILU vs EFG.	55
Tab. 25. Analiza skuteczności - skala QMG: ZILU vs EFG.	55
Tab. 26. Analiza skuteczności - skala MG-QoL-15r: ZILU vs EFG.	55

Tab. 27. Analiza skuteczności - skala MG-ADL: ZILU vs RAW.	56
Tab. 28. Analiza skuteczności - skala QMG: ZILU vs RAW.	56
Tab. 29. Analiza skuteczności - skala MG-QoL-15r: ZILU vs RAW.	56
.....	58
.....	59
.....	60
.....	60
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA.	61
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku MG-ADL w 12. tygodniu terapii.	64
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zmiana wyniku QMG w 12. tygodniu terapii.	68
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe.	72
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Minimalne nasilenie objawów.	73
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.	76
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.	76
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs EFG.	76
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ból głowy: ZILU vs EFG.	76
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG lub RINOMAX - biegunka: ZILU vs EFG.	77
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - biegunka: ZILU vs EFG.	77
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.	78
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.	78
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: ZILU vs RAW.	78
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - ból głowy: ZILU vs RAW.	79
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej Chen 2023 po wykluczeniu badania BeatMG lub RINOMAX - biegunka: ZILU vs RAW.	79
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w metaanalizie sieciowej Chen 2023 - biegunka: ZILU vs RAW.	79
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA.	80

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (sTEAEs).	81
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Przerwanie leczenia ze względu na TEAEs.	82
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. TEAEs związane z leczeniem (trTEAEs).	83
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (svTEAEs).	84
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zgony.	84
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Zdarzenie niepożądane (TEAEs).	86
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RAISE: ZILU vs PLA. Infekcje.	90
Tab. 59. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Howard 2020.	95
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Howard 2020: ZILU vs PLA.	97
Tab. 61. Zmiana LSM poszczególnych parametrów w przebiegu badania RAISE-XT.	99
Tab. 62. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących zilukoplan (na dzień 06.07.2025 r.).	106
Tab. 63. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących zilukoplan.	107
Tab. 64. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	134
Tab. 65. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	139
Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu.	144
Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	147
Tab. 68. Krytyczna ocena badań włączonych do głównej części analizy.	149
Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2023.	151
Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sacca 2023.	151
Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhong 2024.	152
Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2024.	152
Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2025.	153
Tab. 74. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog A (Obwieszczenie MZ).	155
Tab. 75. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog B (Obwieszczenie MZ).	171
Tab. 76. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	174

Bibliografia

- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Zilbrysq ██████████ Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- Barnett 2014 Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. A conceptual framework for evaluating impairments in myasthenia gravis. *PLoS One*. 2014 May 20;9(5):e98089.
- Barnett 2016 Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9):879-86.
- Barnett 2018 Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):339-353.
- Barohn 1998 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;841:769-772.
- Benatar 2012 Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F, Kaminski HJ, Mantegazza R, Meriggioli MN, Quan J, Wolfe GI; Task Force on MG Study Design of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):909-17.
- Boroojerdi 2024 Boroojerdi B., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Leite M., Beau Lejdstrom R., Grimson F., Savic N., Howard J. Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: an interim analysis of RAISE-XT. *Neuromuscular Disorders* 2024 43 Supplement 1 Article Number 104441.636.
- Burns 2010 Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010 May 4;74(18):1434-40.
- CADTH 2025 CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
- CADTH 2025b https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp 04.07.2025 r.]
- Carr 2010 Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- Channa 2024 Channa H., Angela G., Miriam F., Isabel L.M., Raphaëlle B.L., Babak B., Fiona G., Natasa S., Jr James F.H. CORTICOSTEROID DOSE TAPERING IN patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: interim analysis of RAISE-XT. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2024 95 Supplement 2 (A45-A46).
- Chen 2023 Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol*. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226. PMID: 38022544; PMCID: PMC10663412.
- ChPL Ultomiris https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]

ChPL Vyvgart	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
ChPL Zilbrysq	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zilbrysq. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.07.2025 r.]
Cutter 2019	Cutter G, Xin H, Aban I, et al. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: disability and treatment. <i>Muscle Nerve</i> . 2019;60(6):707-715. doi:10.1002/mus.2669
dane Wnioskodawcy	Leite MI, et al. EAN 2023. Poster EPO-219
De Blecker 2024	De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, Claeys KG. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. <i>Acta Neurol Belg</i> . 2024 Aug;124(4):1371-1383.
Domanska 2024	Domanska B, Franchini A, Boroojerdi B, Ashraghi M, Ruzhansky K, Leite MI. Usability of the zilucoplan prefilled syringe for the treatment of generalized myasthenia gravis: insights from a human factors validation study. <i>Expert Rev Med Devices</i> . 2024 Oct;21(10):977-982. doi: 10.1080/17434440.2024.2403700.
EnduraVigilance 2025	https://www.adrreports.eu/pl/index.html [dostęp 11.07.2025 r.]
Freimer 2025	Freimer M, Desai U, Govindarajan R, Kang MK, Khan S, Khatri B, Levine T, Macwan S, Shieh PB, Weiss MD, Bloemers J, Boroojerdi B, Delicha EM, Lavrov A, Singh P, Howard JF Jr. Switching to subcutaneous zilucoplan from intravenous complement component 5 inhibitors in generalised myasthenia gravis: a phase IIIb, open-label study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2025 Jul 5;18:17562864251347283. doi: 10.1177/17562864251347283.
Furlan 2016	Furlan JC, Barth D, Barnett C, Bril V. Cost-minimization analysis comparing intravenous immunoglobulin with plasma exchange in the management of patients with myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2016 Jun;53(6):872-6.
Genge 2024	Genge, A., et al. (2024). "Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S31.
Genge 2024b	Genge, A., et al. (2024). "Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S30-S31.
Gilhus 2015	Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. <i>Lancet Neurol</i> . 2015 Oct;14(10):1023-36.
Gilhus 2019	Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. <i>Nat Rev Dis Primers</i> 2019; 5: 30.
Gilhus 2024	Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. <i>Eur J Neurol</i> . 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229.
Gilhus 2025	Gilhus NE, Jacob S, Hashim M, Sanden SV, Drudge C, Nero A, Singh S, Gandhi K, Hutton B. Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons. <i>J Comp Eff Res</i> . 2025 Jun;14(6):e250009. doi: 10.57264/ceer-2025-0009.
GNS 2024	https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087L_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrom_2025-01.pdf [dostęp 04.07.2025 r.]
Grob 2008	Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2008;37(2):141-149. doi:10.1002/mus.20950

HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [dostęp 04.07.2025 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
HM 2023	Health Measures. Neuro-QoL™. https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol [dostęp: 10.07.2025 r.]
Hewamadduma 2025	Hewamadduma C, Freimer M, Genge A, Leite MI, Utsugisawa K, Vu T, Boroojerdi B, Grimson F, Savic N, Vanderkelen M, Howard JF Jr; RAISE-XT study team. Changes in corticosteroid and non-steroidal immunosuppressive therapy with long-term zilucoplan treatment in generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> . 2025 Jun 12;272(7):457. doi: 10.1007/s00415-025-13113-0. Weiss, M.D., Freimer, M., Leite, M.I. et al. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s00415-024-12209-3
Howard 2013	Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al; MG Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2013;48(1):76-84. doi:10.1002/mus.23839
Howard 2017	Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. <i>Lancet Neurol</i> . 2017;16(12): 976-986. doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1
Howard 2023	Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmitowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Neurol</i> . 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508.
Howard 2024	Howard JF Jr, Bresch S, Farmakidis C, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Nowak RJ, Sivakumar K, Śmitowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Bloemers J, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE-XT Study Team*. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Apr 17;17:17562864241243186. doi: 10.1177/17562864241243186.
Katzberg 2014	Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. <i>Muscle Nerve</i> . 2014;49(5):661-665.
Kostera-Pruszczyk 2023	Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A. Choroby nerwowo-mięśniowe. PZWL. Warszawa, 2023.
Menon 2020	Menon D, Barnett C, Bril V. Novel treatments in myasthenia gravis. <i>Front Neurol</i> 2020; 11: 538.
Muppidi 2011	Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG Composite and MG-QOL15 study group. MG ADL: still a relevant outcome measure. <i>Muscle Nerve</i> . 2011;44(5):727-731
Murai 2011	Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. <i>J Neurol Sci</i> . 2011 Jun 15;305(1-2):97-102.

NICE 2024	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 08.07.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp: 08.07.2025 r.]
Overton 2021	Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: a systematic review. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2021; 15: 811-34.
Phillips 2003	Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2003 Sep;998:407-12.
Raport Miastenia 2023	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.
Raport Miastenia 2024	Raport 2024. Liczymy się z miastenią. Koszty medyczne, społeczne, systemowe. Modern Healthcare Institute. Warszawa, 2024.
Ricardo 2019	Ricardo A, Duda P, Farzeneh-Far R, et al. Mechanistic and pharmacological differentiation of zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of complement component 5 (C5), from anti-C5 monoclonal antibodies. Austin, TX: American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, 2019.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp 08.07.2025 r.]
Ruiter 2020	Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. <i>Neuromuscul Disord</i> 2020; 30: 631-39.
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872. Epub 2023 May 30. PMID: 37204031.
Sobieszczyk 2021	Sobieszczyk E, Napiórkowski L, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. <i>Neuroepidemiology.</i> 2021 Feb 19:1-8.
Statystyki NFZ plazmafereza	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1c?S.Name=PLAZMAFEREZA+LECZNICZ+A&S.Catalog=1c&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true [dostęp 08.07.2025 r.]
Stelmach 2022	Stelmach M. Data: 21.06.2022. Źródło: PAP. Miastenia bywa trudna do zdiagnozowania. Jak nie przegapić pierwszych objawów? https://www.termia.pl/neurologia/Miastenia-bywa-trudna-do-zdiagnozowania-Jak-nie-przegapic-pierwszych-objawow-,47532.html [dostęp 08.07.2025 r.]
Szczeklik 2023	Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika</i> 2023. Kraków 2023.

Thomsen 2020	Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. <i>Front Neurol.</i> 2020 Dec 23;11:596382. doi: 10.3389/fneur.2020.596382.
URPL	https://archiwum.urpl.gov.pl/pl [dostęp 11.07.2025 r.] https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych [dostęp 11.07.2025 r.]
Weiss 2024	Weiss MD, Freimer M, Leite MI, Maniaol A, Utsugisawa K, Bloemers J, Boroojerdi B, Howard E, Savic N, Howard JF Jr. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol.</i> 2024 May;271(5):2758-2767. doi: 10.1007/s00415-024-12209-3.
WHO-UMC 2025	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp 11.07.2025 r.]
Wolfe 1999	Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. <i>Neurology.</i> 1999;52(7):1487-1489.
Zhong 2024	Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol.</i> 2024 Oct 28;15:1479685. doi: 10.3389/fneur.2024.1479685.
ZN 2024	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/g-vs-advies-zilucoplan-zilbrysq [dostęp 04.07.2025 r.]