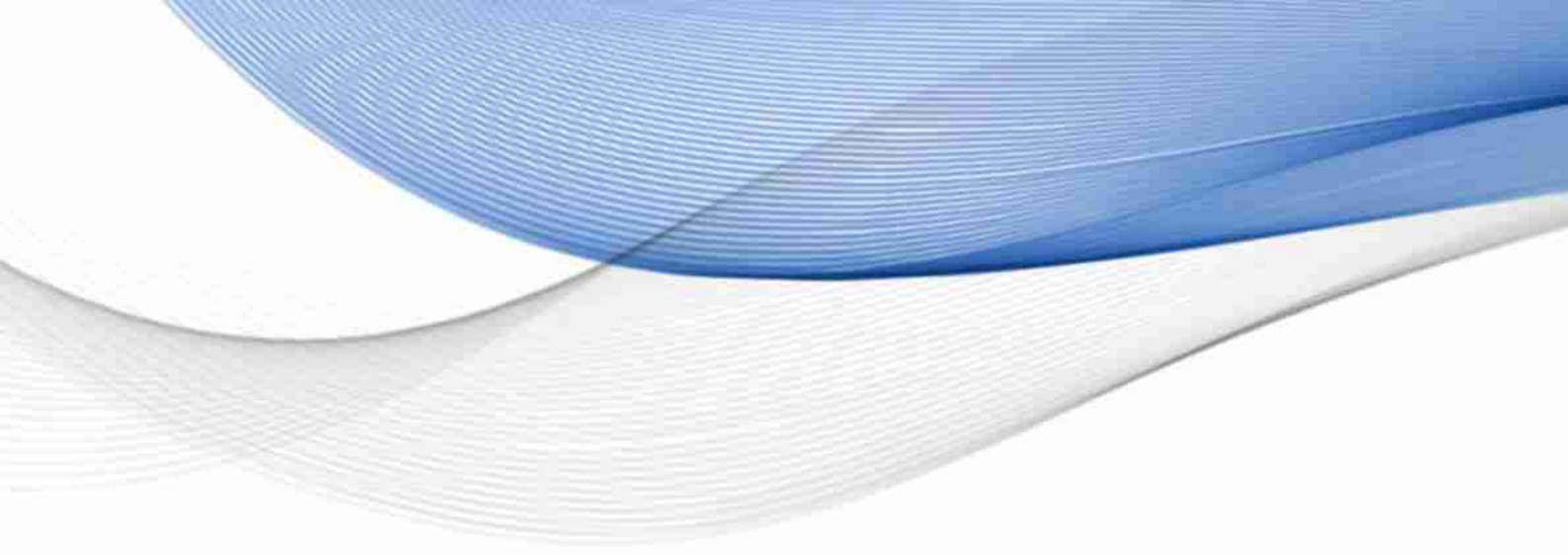




Zilukoplan (Zilbrysq[®]) w leczeniu uogólnionej miastonii

Analiza problemu decyzyjnego

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	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	16
2 Problem zdrowotny	17
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	17
2.1.1 Klasyfikacja	17
2.1.2 Etiologia i patogeneza	18
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
2.1.4 Rozpoznawanie.....	23
2.1.5 Epidemiologia.....	25
2.1.6 Obciążenie chorobą	26
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	30
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
2.2 Wybór populacji docelowej	49
3 Interwencja	50
3.1 Charakterystyka interwencji	50
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	51
3.1.2 Przeciwwskazania	52
3.1.3 Przedawkowanie	52
3.1.4 Działania niepożądane	52
3.2 Status refundacyjny w Polsce	54
3.2.1 Warunki refundacji	54
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	56
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	57
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	86
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	88
4 Komparatory	90
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	90
4.1.1 Efgartigimod	92
4.1.1.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania	92
4.1.1.2 Dawkowanie	92
4.1.1.3 Sposób podawania	92
4.1.1.4 Mechanizm działania	93
4.1.1.5 Przeciwwskazania.....	93
4.1.1.6 Przedawkowanie	93

4.1.1.7	Działania niepożądane	93
4.1.2	Rawulizumab	94
4.1.2.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania	94
4.1.2.2	Dawkowanie	95
4.1.2.3	Sposób podawania	96
4.1.2.4	Mechanizm działania	96
4.1.2.5	Przeciwwskazania	96
4.1.2.6	Przedawkowanie	97
4.1.2.7	Działania niepożądane	97
5	Efekty zdrowotne	99
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	100
6	Podsumowanie	101
7	Aneks	103
7.1	LECZENIE ZILUKOPLANEM CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENI.....	103
7.2	Refundowane technologie medyczne	111
Spis rysunków		130
Spis tabel		131
Bibliografia		132

Wykaz skrótów i akronimów

AChR	receptor acetylocholiny
AChE-I	inhibitory acetylocholinesterazy (ang. <i>acetylcholinesterase inhibitors</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
ChE	cholinesteraza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GNS	<i>German Neurological Society</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICI	inhibitory punktów kontrolnych (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
IS	immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressive</i>)
IVIG	immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
LRP 4	białko związane z receptorem LDL typu 4 (ang. <i>low density lipoprotein receptor-related protein 4</i>)
MG	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>)
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MMF	mykofenolan mofetylu
MSAB	<i>Medical Scientific Advisory Board</i>
MuSK	receptorowa kinaza tyrozynowa swoista dla mięśni (ang. <i>muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PE / PLEX	plazmafereza (ang. <i>plasma exchange</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PM	przełom miasteniczny
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
zPM	zagrożający przełom miasteniczny

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*; AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Definicja problemu zdrowotnego i klasyfikacja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) jest chorobą nabytą o podłożu autoimmunologicznym. Patologia dotyczy części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Na MG zachorować można w każdym wieku, od wczesnego dzieciństwa, aż do 8.-9. dekad życia (Kostera-Pruszczyk 2023). Miastenia cechuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego - receptorowi acetylocholino (AChR), receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK, ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*) lub - rzadziej - białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (LRP 4, ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*) i innym białkom (Szczeklik 2023). U niewielkiego odsetka chorych występuje miastenia niezależna od przeciwciał. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał, diagnoza opiera się na obrazie klinicznym, który obejmuje dokładny przegląd historii medycznej i badanie przeprowadzone przez wykwalifikowanego lekarza, wyniki elektrodyagnostyki (które w niektórych przypadkach mogą być również ujemne) i odpowiedź na typowe metody leczenia MG, takie jak inhibitory cholinesterazy. Seronegatywna miastenia jest słabo poznana, ale podejmowane są dalsze działania w celu zbadania i opracowania lepszych metod leczenia tej rzadkiej choroby (MGFA seronegative MG).

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 5 stadiów choroby (MGFA clinical classification) (Kostera-Pruszczyk 2023):

Stadium	Objawy
I	• osłabienie mięśni ocznych (ptoza lub diplopia) • możliwe osłabienie zaciskania powiek • siła wszystkich pozostałych mięśni prawidłowa
II	• niewielkie osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych
IIB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
III	• średniego stopnia osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIIA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych
IIIB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
IV	• znacznego stopnia osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych

Stadium	Objawy
IVA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych
IVB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
V	• intubacja z lub bez mechanicznej wentylacji • <i>z wyjątkiem planowej intubacji po zabiegu operacyjnym</i> • konieczność zastosowania sondy żołądkowej, bez intubacji, włącza pacjenta do grupy IVb

Etiologia i patogeneza

Miastenia jest chorobą części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, która w większości przypadków jest powodowana obecnością patogennych przeciwciał skierowanych przeciwko ważnym białkom synapsy. Miastenia jest chorobą heterogenną immunologicznie. U ok. 85-90% pacjentów za objawy odpowiadają przeciwciała klasy IgG1 lub IgG3 przeciwko nikotynowemu receptorowi acetylocholino (AChR). Miastenia z przeciwciałami przeciwko AChR klasyfikowana jest jako seropozytywna MG lub AChR-MG. Przeciwciała przeciwko AChR prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów acetylocholino o 70-90% w porównaniu z obserwowanymi u osób zdrowych. Procesy te związane są m.in. z aktywnością układu dopełniacza oraz przyspieszeniem procesu endocytozy receptora. Odwracalne blokowanie AChR przez przeciwciała ma mniejszy udział w patogenezie miastonii (Kostera-Pruszczyk 2023).

Okolo 10-15% pacjentów z seronegatywną MG ma przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (ang. *muscle specific tyrosinase kinase*, MuSK), należące do klasy IgG4. Białko MuSK odgrywa ważną rolę w procesie grupowania się receptora ACh, w którym uczestniczy także agryna. Przeciwciała przeciwko MuSK nie wpływają na aktywność układu dopełniacza. Z reguły pacjenci z MuSK-MG nie mają przeciwciał przeciwko AChR, zjawisko „podwójnej seropozytywności” lub konwersji AChR-MG w MuSK-MG jest niezwykle rzadkie. Badanie przeciwciał przeciwko AChR i MuSK ma podstawowe znaczenie w diagnostyce MG (Kostera-Pruszczyk 2023).

Kolejnymi przeciwciałami stwierdzanymi u chorych na MG są przeciwciała przeciwko białku LRP4 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*). W złączu nerwowo-mięśniowym LRP4 współdziała z agryną, a wiązanie agryny aktywuje MuSK, co prowadzi do powstania skupisk AChR w złączu nerwowo-mięśniowym. Przeciwciała przeciwko LRP4 stwierdzane są zależnie od grupy badanej, u 2-50% pacjentów z podwójnie seronegatywną MG. Opisywano ich obecność także w seropozytywnej MG. Zwykle pacjenci z przeciwciałami przeciwko LRP4 chorują na miastenię oczną lub mają dość łagodne objawy uogólnione. Oznaczenie przeciwciał przeciwko LRP4 nie znajduje się w algorytmie diagnostycznym MG (Kostera-Pruszczyk 2023).

Istotne znaczenie u chorych z MG ma patologia grasicy. U ok. 60% pacjentów z miastenią seropozytywną i ok. 30% pacjentów z podwójnie seronegatywną MG stwierdza się łagodny tzw. przerost grasicy. W komórkach nabłonka grasicy lub komórkach mioidalnych stwierdza się ekspresję AChR - specyficzna prezentacja antygeny w obecności komórek B i T może prowadzić do zainicjowania reakcji autoimmunizacyjnej. Grasica ma także istotne znaczenie w podtrzymywaniu tej reakcji (Kostera-Pruszczyk 2023).

U ok. 10% chorych z MG stwierdza się guza grasicy, tzw. grasiczaka. Z kolei ok. 30% chorych z grasiczakiem prezentuje lub rozwija wkrótce po rozpoznaniu guza śródpiersia objawy miastonii. Grasiczaki stwierdzane u pacjentów z MG to typ B1 (grasiczak limfocytowy) lub AB (typ mieszany).

Grasiczak wiąże się z licznymi chorobami z autoagresji, oprócz MG m.in. z: toczniem układowym, zapaleniem tarczycy, autoimmunologiczną anemią aplastyczną i hipogammaglobulinemią (Kostera-Pruszczyk 2023).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich z grupy chorób nerwowo-mięśniowych. Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku, od wczesnego dzieciństwa, po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, która wymaga leczenia przez całe życie. Miastenia ma wiele objawów o różnym nasileniu, a w jej przebiegu może dojść do przełomu miastenicznego, który jest stanem zagrożenia życia (Raport Miastenia 2023).

Przebieg kliniczny miastonii jest zróżnicowany, zarówno w wieloletniej obserwacji tych samych pacjentów, jak i pomiędzy ich grupami. Miastenia najczęściej zaczyna się od objawów ocznych pod postacią zmiennej diplopii (tj. podwójnego widzenia), opadania powieki lub powiek, zazwyczaj asymetrycznego. Niektórzy pacjenci przez całe życie prezentują jedynie objawy oczne. Uważa się, że jeśli po dwóch latach od zachorowania utrzymują się izolowane objawy oczne, to ryzyko uogólnienia jest minimalne. Jeśli dołączają się osłabienie i męczliwość mięśni opuszkowych, osiowych lub mięśni kończyn górnych i dolnych, mówimy o miastonii uogólnionej. Objawy opuszkowe, takie jak: zaburzenia gryzienia, połykania, mowy, nie zawsze występują u pacjenta jednocześnie. Zaburzenia mowy to zwykle nosowanie lub zacichanie mowy w czasie dłuższego mówienia. Zaburzenia połykania (dysfagia) mogą dotyczyć pokarmów stałych (najpierw), a przy nasilonej dysfagii również płynów, aż po trudności z połykaniem śliny włącznie. Charakterystyczne jest osłabienie mięśni twarzy, z tzw. uśmiechem poprzecznym (uśmiechem Giocondy), czasem także trudnością z domykaniem powiek. Osłabienie mięśni osiowych może prowadzić do opadania głowy, trudności ze wstawaniem z pozycji leżącej do siedzącej, a nawet kamptokormii (zgięcie tułowia powodowane osłabieniem mięśni prostowników kręgosłupa) (Kostera-Pruszczyk 2023).

Najbardziej typową dla MG cechą jest zmienność i nieprzewidywalność objawów. Niedowład poszczególnych grup mięśni nasila się po wysiłku, zaś po wypoczynku lub przyjęciu inhibitora acetylocholinesterazy zazwyczaj obserwuje się krótkotrwałą, przemijającą poprawę. W przebiegu MG dochodzić może zarówno do samoistnej remisji lub poprawy, jak i znacznego pogorszenia. U większości chorych dochodzi do okresowych zaostrzeń. Zaostrzenie w przebiegu miastonii ma zwykle związek z infekcją, redukcją dawki przewlekłe podawanych leków immunosupresyjnych, bywa obserwowane w okresie okołomiesiączkowym, w czasie ciąży lub porodu, jednak często nie udaje się zidentyfikować przyczyny zaostrzenia (Kostera-Pruszczyk 2023).

Pacjenci z MG często doświadczają uporczywego i wyniszczającego zmęczenia (Tran 2018). Chorzy z miastenią często zgłaszają znaczne zmęczenie uogólnione, które obejmuje brak energii fizycznej i psychicznej. To zmęczenie negatywnie wpływa na ich jakość życia i zdolność do podejmowania aktywności. Zmęczenie jest jednym z najczęściej wymienianych problemów przez pacjentów, wpływającym na ich zdolność do wykonywania aktywności fizycznej, utrzymywania mobilności i podejmowania codziennych zadań. Wielu chorych wyraziło chęć bycia mniej zmęczonym i posiadania większej wytrzymałości, co podkreśla znaczenie uwzględniania zmęczenia w planach leczenia. Zmęczenie uznawano zarówno jako objaw choroby, którą pacjenci chcieliby ograniczyć, jak i jako efekt uboczny leczenia, który można złagodzić. Problem zmęczenia o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (*moderate and severe*) dotyczył ponad 50% ankietowanych (Camdessanché 2024).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi okresami zaostrzeń i remisji objawów. W przebiegu miastonii może wystąpić przełom miasteniczny będący stanem zagrożenia życia, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) - przełom cholinergiczny (Szczeklik 2023). Przebieg miastonii jest bardzo zmienny i niejednorodny klinicznie. Miastenię nazywa się „chorobą płatków śniegu”, ponieważ u każdej osoby objawia się inaczej (Gilhus 2019, Phillips 2016, MGFI, Mao 2010). Miastenia jest chorobą różnorodną pod kątem objawów klinicznych jak i ich przebiegu w okresie całego

życia pacjenta (Mao 2010). Przełom miasteniczny to stan zagrożenia życia związany z ciężkim zaostreniem objawów choroby, prowadzących do niewydolności oddechowej wymagającej zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganej. Sytuacji tej na ogół towarzyszy uogólnione osłabienie mięśni i zespół opuszkowy, który, jeśli jest bardzo nasilony, jednoznacznie wskazuje na konieczność intubacji i prowadzenia wentylacji inwazyjnej (Kostera-Pruszczyk 2023). Chory z przełomem miastenicznym wymaga hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych zwiększają ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu, chociaż przełom miasteniczny może wystąpić niezależnie od wieku (Raport Miastenia 2023, Szczeklik 2023).

Do częstych czynników, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego, zalicza się stosowanie niektórych leków, takich jak niektóre antybiotyki, lub czynniki stresogenne, takie jak infekcja, skrajne temperatury, operacja, ciąża lub stopniowe zmniejszanie dawki leczenia immunosupresyjnego (Wendell 2011). W większości przypadków nie ma/nie można zidentyfikować czynnika wywołującego (Wendell 2011). W opisie przypadków dotyczącym 24 pacjentów z uogólnioną miastenią stwierdzono, że u 69% pacjentów nie udało się wykryć żadnego czynnika wywołującego przełom miasteniczny (Werneck 2002).

U około 15% chorych występuje samoistna remisja. Oczna postać miastonii związana jest z najlepszym rokowaniem. Do przyczyn zgonów w przebiegu MG należą: niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami lub immunosupresyjnego (Szczeklik 2023).

Miastenia to choroba, która mocno obniża jakość życia osób nią dotkniętych. Choć pacjenci z pozoru wydają się być zdrowi, cierpią z powodu braku energii i przewlekłego zmęczenia. Ogromny wpływ na samopoczucie chorych ma nieprzewidywalność i zmienność objawów choroby. Nawet codzienne czynności (wchodzenie po schodach, umycie zębów, ubranie się) stają się dla nich poważnymi wyzwaniem. Pacjenci często muszą korzystać z pomocy innych osób, a brak siły i samodzielności negatywnie odbija się na ich stanie emocjonalnym i zdrowiu psychicznym. U osób z miastenią znacznie częściej niż w populacji ogólnej diagnozowane są zaburzenia depresyjne i lękowe. Dlatego pacjenci ci powinni, oprócz leczenia miastonii, być objęci opieką psychoterapeutyczną, która poprawi ich funkcjonowanie emocjonalne i społeczne (PTCHNM). Miastenia wpływa na stan fizyczny, psychiczny, materialny i socjalny pacjentów. Ponad połowa chorych odczuwa duży dyskomfort w codziennym życiu w związku ze zmniejszeniem sprawności z powodu choroby, a 2/3 jako powód utrudnienia życia podaje ciągłe zmęczenie wywołane chorobą. Ponad połowa chorych z miastenią nie może wykonywać codziennych, rutynowych czynności i potrzebuje pomocy opiekuna. Miastenia ma więc wpływ nie tylko bezpośrednio na życie chorego, ale również na osoby, które się nim opiekują. Wielu opiekunów musi w pełni lub częściowo zrezygnować ze swojej pracy zawodowej. Prawie połowa chorych opuściła wskutek choroby swoje dotychczasowe miejsce pracy - jest to jeden z powodów, dla których większość z nich martwi się o swoją przyszłość. Miastenia rzutuje także na stan psychiczny chorych - blisko połowa pacjentów odczuwa stany lękowe, niepokój oraz obniżenie nastroju wywołane chorobą (Raport Miastenia 2024).

Badania wskazują, że depresja występuje częściej u osób z bardziej nasilonymi objawami miastonii oraz wśród osób młodych (PTCHNM).

Rozpoznawanie

U większości chorych z klinicznymi objawami miastonii diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (przeciwciała anty-AChR), przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) (Raport Miastenia 2023).

Rozpoznanie MG może zająć nawet 20 lat. Zgodnie z wynikami badania 321 ankiet internetowych zebranych w okresie listopad-grudzień 2022 roku w Polsce, w 44,2% przypadków badanych osób miastenię zdiagnozowano w ciągu kilku miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet kilku tygodni i dni. W co ósmym przypadku (12,8%) postawienie diagnozy trwało około roku, w 13,1% przypadków około dwóch lat, a w co dziewiątym przypadku (11,2%) około 3 lat. W 12,8% postawienie diagnozy trwało od 4 do 9 lat, a w 5,9% przypadków 10 lat i więcej. W kilku przypadkach postawienie diagnozy trwało nawet 20 i więcej lat (Raport Miastenia 2023b). Diagnoza jest szczególnie trudna, a opóźnienia są bardziej prawdopodobne w przypadku pacjentów, którzy są seronegatywni lub mają łagodniejsze, uogólnione osłabienie mięśni. Pacjenci mogą zostać błędnie zdiagnozowani pod kątem innych uogólnionych chorób mięśni, choroby neuronu ruchowego, stwardnienia rozsianego, udaru lub zaburzeń psychicznych, a także innych schorzeń. **Opóźnienia i błędne diagnozy mogą być szkodliwe dla pacjentów, wydłużając czas, w którym pozostają oni nieleczeni lub źle leczeni. W rezultacie jakość życia może być gorsza i istnieje ryzyko potencjalnego pogorszenia się objawów, aż do zaostrzeń lub przełomów miastenicznych** (Jaretzki 2000, Thanvi 2004).

Leczenie

Miastenia jest **chorobą rzadką**, a duża zmienność objawów, mała liczba badań kontrolnych oceniających skuteczność różnych sposobów leczenia MG sprawiają, że **algorytm terapeutyczny ma charakter ramowy, dostosowywany do aktualnego nasilenia objawów, typu miastonii** (seropozytywna i podwójnie seronegatywna MG albo MuSK-MG), **indywidualnych przeciwwskazań do określonej terapii, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie. W razie nasilenia się objawów choroby konieczna jest szybka modyfikacja leczenia objawowego lub immunosupresyjnego** (Kostera-Pruszczyk 2023).

W leczeniu miastonii dysponujemy obecnie lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią (Raport Miastenia 2023). Coraz większe znaczenie w leczeniu miastonii zyskuje leczenie immunomodulujące o różnych mechanizmach działania, w tym:

- 1) leki działające na limfocyty B, m.in. rytuksymab (stosowany we wskazaniu *off-label*), który należy rozważyć, jako wczesną opcję terapii u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK bez zadowalającej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne;
- 2) leki skierowane przeciwko składnikom dopełniacza (**zilukoplan**, ekulizumab i rawulizumab);
- 3) leki blokujące noworodkowy receptor fragmentu Fc immunoglobulin (efgartigimod i rozanoliksyzumab) (Szczeklik 2023).

Coraz większe znaczenie przypisuje się w szczególności **nowym lekom gruntownie przebadanym w obszarze miastonii, takim jak inhibitory białka C5 dopełniacza i antagoniści receptora Fc.**

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które spowalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem z tej grupy jest pirydostygmina. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje (Szczeklik 2023).

Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się leki z grupy glikokortykosteroidów (np. prednizon) oraz niesteroidowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna), a w razie ich nieskuteczności - cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu (Szczeklik 2023).

U części pacjentów z miastenią uogólnioną standardowe leczenie jest niewystarczające do kontroli objawów choroby. Większość pacjentów, u których chorobę udaje się kontrolować,

doświadcza natomiast skutków ubocznych i chorób współistniejących związanych z długotrwałym, standardowym leczeniem (np. osteoporozą, jaskrą, depresją i zakażeniami w przypadku stosowania sterydoterapii) (Gilhus 2019, Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Machat 2019, Dhillon 2018). Zgodnie z wynikami badania 321 ankiet internetowych zebranych w okresie listopad-grudzień 2022 roku w Polsce, co czwarta badana osoba (25,5%) przyznaje, że po stosowaniu sterydów w ramach terapii w leczeniu miastonii odczuwała bardzo silne i stale utrzymujące się objawy niepożądane. Trzy na dziesięć osób (30,2%) przyznało, że w wyniku stosowania sterydów miało niewielkie objawy niepożądane, choć utrzymujące się stale (Raport Miastenia 2023b). Warto też podkreślić, że większość leków stosowanych w leczeniu miastonii - to leki stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (Raport Miastenia 2024).

Opcje terapeutyczne w miastonii do niedawna były bardzo ograniczone, ale w ostatnich kilku latach dokonał się ogromny postęp w poszukiwaniu nowych leków skutecznie kontrolujących objawy choroby (MGFA 2021). Inhibitory białka C5 dopełniacza i antagoniści receptora Fc, w przeciwieństwie do większości leków stosowanych w Polsce, zostały gruntownie przebadane w obszarze miastonii (Raport Miastenia 2024).

Obecnie w Polsce tylko dwa z innowacyjnych leków są refundowane w leczeniu miastonii (efgartigimod, rawulizumab), w populacji ograniczonej do pacjentów uprzednio leczonych glikokortykosteroidami oraz co najmniej 2 lekami z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, którzy mają utrzymujące się objawy choroby i w ciągu ostatniego roku doświadczyli ciężkiego zaostrzenia choroby, wymagającego leczenia ratunkowego lub przełomu miastenicznego (Raport Miastenia 2024, Obwieszczenie MZ). Polskie ośrodki kliniczne mają natomiast doświadczenie w stosowaniu leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej w terapii miastonii, ponieważ uczestniczą w badaniach klinicznych nad tymi lekami (Raport Miastenia 2023).

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 i neurologicznych w Polsce (Raport Miastenia 2023). Z uwagi na indywidualną odpowiedź chorego na leczenie, a także zmienność i nieprzewidywalność objawów choroby, koniecznym jest umożliwienie dostępu do jak najszerszego wachlarza leków stosowanych w leczeniu miastonii, celem personalizacji leczenia dla każdego pacjenta.

Epidemiologia

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 miastonii z autoprzeciwciałami 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).

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 przez całe życie. Miastenia objawowa (wymagająca leczenia) dotyczy około dziewięciu tysięcy chorych w Polsce oraz ich rodzin (Kostera-Pruszczyk 2023, Raport Miastenia 2023, Stelmach 2022). Na dzień 01.01.2019 r. w Polsce było 8 702 chorych z miastenią (5 414 kobiet i 3 288 mężczyzn) (Sobieszczyk 2021).

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).

Obciążenie chorobą

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego (Raport Miastenia 2023).

Uogólniona miastenia jest wyniszczającą chorobą, charakteryzującą się zmiennym przewlekłym osłabieniem mięśni i męczliwością, które pogarszają się wraz z aktywnością.

Niestabilny charakter i nieprzewidywalność objawów uogólnionej MG może powodować, że pacjenci odczuwają strach lub niepokój w związku z możliwością nasilenia objawów, co może mieć dalszy wpływ na ich aktywność społeczną, zawodową i fizyczną (Keer-Keer 2015). U pacjentów może wystąpić zagrażające życiu pogorszenie objawów (w tym przełom miasteniczny), wymagające inwazyjnego leczenia na oddziale intensywnej terapii, oraz powodujące skrajne zmęczenie i znaczną niepełnosprawność (Schneider-Gold 2019, Schroeter 2018).

Krajowe badanie przeprowadzone na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dla lat 2012-2018 potwierdziło znaczne obciążenie zdrowotne pacjentów z miastenią, związane z dużym zapotrzebowaniem na leczenie immunosupresyjne, koniecznością leczenia szpitalnego ciężkich zaostrzeń oraz ryzykiem zgonu z powodu przełomu miastenicznego (Sobieszczyk 2021b).

Negatywne aspekty konwencjonalnego leczenia stanowią obciążenie dla wielu pacjentów z uogólnioną MG. Stosowanie leków objawowych, jak i immunosupresyjnych, wiąże się z uciążliwymi zdarzeniami niepożądanymi (np. osteoporozą, jaskrą, depresją i zakażeniami w przypadku stosowania sterydoterapii) (Gilhus 2019, Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Machat 2019, Dhillon 2018).

Początek efektu klinicznego terapii kortykosteroidami i niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi jest powolny. W przypadku prednizonu znacząca poprawa występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 6-8 tygodni, ale pewna poprawa może nastąpić po kilku tygodniach lub miesiącach (MG Michigan). W przypadku leków immunosupresyjnych skuteczność obserwuje się dopiero po wielu miesiącach terapii (Koton-Czarnecka 2023). Powolny początek efektu klinicznego powoduje, że pacjenci pozostają z ciężarem objawów choroby przez dłuższy czas (Farmakidis 2018). Ponadto brakuje trwałej odpowiedzi na niektóre metody leczenia. U pacjentów może rozwinąć się oporność na kortykosteroidy (Barnes 2013, Zhao 2011, Richaud-Patin 2004, Chikanza 2004), co wpływa na utratę kontroli objawów choroby, a odpowiedź kliniczna na IVIG i plazmaferezę jest stosunkowo krótka, co powoduje konieczność przewlekłego leczenia, które nie jest zalecane (Bird 2023, Guptill 2011, Wendell 2011, Machat 2019).

Wykazano, że częste doustne podawanie leków immunosupresyjnych zmniejsza przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, co negatywnie wpływa na wyniki leczenia pacjentów. Ponadto w przypadku leczenia kolejnych linii wymagane jest regularne, czasochłonne i inwazyjne podawanie leku w szpitalu (Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Dhillon 2018).

Chorzy z miastenią są 2,6-raza bardziej narażeni na hospitalizację w porównaniu z dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną bez MG i 4,5-raza częściej hospitalizowani na OIOM-ie (Mahic 2023).

Zaostrzenia i przełomy miasteniczne wiążą się z wysokimi kosztami, związanymi z przyjęciem na OIOM i koniecznością intubacji lub nieinwazyjnej wentylacji (Guptill 2011, Dierick 2019, Heatwole 2011, Omorodion 2017). Co więcej, pacjenci oporni na leczenie znacznie częściej korzystają z intensywnej opieki zdrowotnej niż pacjenci bez stwierdzonej oporności na leczenie (Engel-Nitz 2018).

Zgodnie z najnowszym raportem Modern Healthcare Institute 2024 wartość świadczeń, sprawozdawanych ze wskazaniem miastonii, finansowanych z budżetu NFZ wyniosła w 2022 roku 53 mln zł. Największy odsetek tej kwoty stanowi leczenie szpitalne (69,4%), na które składają się hospitalizacje (43,1%) oraz koszty programu lekowego (B.67 - leczenie immunoglobulinami; 26,3%). Trzecią najbardziej kosztowną kategorią kosztów bezpośrednich finansowanych z NFZ są leki wydawane w aptece (24,2%) (Raport Miastenia 2024).

Ponad połowa spośród niemal 9,5 tys. pacjentów chorujących na miastenie jest w wieku produkcyjnym. Nawet co drugi pacjent z miastenią rezygnuje z pracy zawodowej na skutek choroby. Roczne koszty pośrednie związane z niepełnosprawnością z powodu miastonii szacuje się na 193 mln zł. Jeśli miastenia nie prowadzi do całkowitego porzucenia pracy, to wiąże się ze zwiększoną absencją chorobową, której koszty pośrednie wynoszą rocznie około 35 mln zł, i obniżeniem efektywności w pracy - roczne koszty prezenteizmu (nieefektywnej obecności w pracy) to ok. 175 mln zł. Miastenia dotyka nie tylko samego pacjenta, ale także jego najbliższego otoczenia. Jeden na 3 chorych potrzebuje pomocy opiekuna, który całkowicie lub częściowo musi zrezygnować z pracy zawodowej. Roczne koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenie szacuje się na 73 mln zł. Biorąc pod uwagę cztery kategorie kosztów pośrednich (prezenteizm, absenteizm, absenteizm opiekunów i niezdolność do pracy), łączne koszty pośrednie miastonii w Polsce w 2022 r. wyniosły 481 mln zł (Raport Miastenia 2024).

Dane ZUS pokazujące spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego i padaczki w ostatnich latach wykazują związek pomiędzy poprawą diagnostyki i leczenia, a utrzymaniem produktywności chorych. Dlatego też wszelkie inwestycje w zakresie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji finansowane przez NFZ przekładają się na mniejsze wydatki ZUS związane ze świadczeniami dla osób chorujących i ich opiekunów. Dzięki dostępowi do refundowanego skutecznego leczenia może nastąpić analogiczny spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu miastonii (Raport Miastenia 2023).

Interwencja

Zilukoplan nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu uogólnionej miastonii (Obwieszczenie MZ). Wnioskowane jest finansowanie zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi [REDACTED]

Z uwagi na to, że zilukoplan został dopuszczony do obrotu przez EMA w leczeniu uogólnionej miastonii w UE dnia 13 września 2023 r. (EMA summary 2023) nie został on uwzględniony w większości wytycznych. Najnowsze wytyczne *German Neurological Society* opublikowane w 2024 roku pozycjonują jednak zilukoplan jako terapia pierwszego wyboru w grupie chorych o dużej aktywności choroby (m.in. u chorych opornych na leczenie) z przeciwciałami anty-AChR (GNS 2024). **Inhibitory**

białka C5 dopełniacza, do których należy zilukoplan, zostały uwzględnione w wytycznych nordyckich (Gilhus 2024), belgijskich (De Bleecker 2024) i niemieckich (GNS 2024).

Zilukoplan to terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastonią, po przeszkoleniu przez pracownika ochrony zdrowia, mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory nie jest zmuszony do odbywania 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.

W przeciwieństwie do terapii przeciwciałami monoklonalnymi, zilukoplan można stosować jednocześnie z IVIg lub PLEX, bez wpływu na dawkowanie i konieczności podania dodatkowej dawki uzupełniającej leku. Zilukoplan może zatem stanowić alternatywę dla terapii szpitalnych lub terapii stosowanych dożylnie (Howard 2023). Podczas badań RAISE i RAISE-XT chorzy z miastonią, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, mogli otrzymywać terapię ratunkową IVIg lub PLEX w połączeniu z zilukoplanem (Howard 2023, Howard 2024). Dla porównania u chorych otrzymujących jednocześnie PLEX lub IVIg wymagane jest podanie dawki uzupełniającej rawulizumabu (ChPL Ultomiris).

Komparatory

Wnioskowane wskazanie dla zilukoplanu to stosowanie w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), z [REDACTED]

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *German Neurological Society* opublikowanymi w 2024 roku, miejsce inhibitorów białka C5 dopełniacza (w tym zilukoplanu) w schemacie terapeutycznym obejmuje leczenie uogólnionej miastonii o wysokiej aktywności, w tym odpornej na leczenie. Lekami pierwszego wyboru w przypadku dużej aktywności choroby (m.in. u chorych opornych na leczenie) u chorych z przeciwciałami anty-AChR są: inhibitory dopełniacza (m.in. zilukoplan, ekulizumab, rawulizumab), modulatory FcRn (m.in. rozanoliksyzumab, efgartigimod), przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab) i tymektomia. Terapie alternatywne to IVIG, plazmafereza/immunoabsorpcja, autologiczna terapia komórkami macierzystymi (AHSCT), bortezomib i cyklofosfamid (GNS 2024). Zgodnie z wytycznymi nordyckimi (Gilhus 2024) i belgijskimi (De Bleecker 2024) inhibitory białka C5 dopełniacza są wskazane w przypadku uogólnionej miastonii odpornej na leczenie, przy czym wytyczne belgijskie pozycjonują inhibitory białka C5 dopełniacza na równi z modulatorami FcRn i rytuksymabem w przypadku chorych AChR+.

W populacji chorych z miastonią uogólnioną, [REDACTED] (populacja wnioskowana dla zilukoplanu) spośród leków wymienionych w najnowszych wytycznych niemieckich (GNS 2024), nordyckich (Gilhus 2024) i belgijskich (De Bleecker 2024) objęte refundacją w Polsce są **efgartigimod i rawulizumab, oraz off-label rytuksymab**. Pozostałe leki, w tym inne modulatory FcRn (rozanoliksyzumab), inne inhibitory dopełniacza (m.in. ekulizumab) i bortezomib nie są refundowane w Polsce w analizowanym

wskazaniu, a więc nie stanowią obowiązującej obecnie praktyki klinicznej, która zostanie zastąpiona przez zilukoplan. Cyklofosfamid został uwzględniony jedynie w jednych spośród najnowszych wytycznych (wytycznych niemieckich; GNS 2024) oraz jedynie jako terapia drugiego wyboru (w indywidualnych przypadkach), a więc prawdopodobnie nie zostanie on zastąpiony przez zilukoplan. Tymektomia zalecana jest w szczególnych przypadkach klinicznych, niezależnie od stosowanego leczenia (m.in. w przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka). IVIG i plazmafereza są stosowane w krótkotrwałym leczeniu pacjentów z miastenią uogólnioną z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak niewydolność oddechowa lub dysfagia, gdy konieczna jest szybka odpowiedź na leczenie lub gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne (MGFA 2021). Można uznać zatem, że IVIG i plazmafereza w praktyce klinicznej będą stosowane niezależnie od terapii zilukoplanem, efgartigimodem czy rawulizumabem.

Efgartigimod i rytuksymab refundowane są w Polsce 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). Zgodnie z Uzupelnieniem analiz HTA dla rawulizumabu, terapia rytuksymabem nie stanowi odpowiedniego samodzielnego komparatora dla rawulizumabu, może jedynie stanowić jeden z leków immunosupresyjnych wchodzących w skład terapii standardowej (Uzupelnienie Ultomiris). W związku z tym jako odpowiednie komparatory dla rawulizumabu przyjęto leczenie standardowe (w momencie złożenia wniosku) i efgartigimod (w momencie złożenia uzupełnienia). Wybór komparatorów został pozytywnie oceniony przez Analityków AOTMiT (AWA Ultomiris). Zgodnie z opinią Analityków AOTMiT Wnioskodawca nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora, uzasadniając to tym iż, stanowi jeden z immunosupresyjnych leków wchodzących w skład terapii standardowej. Ponadto substancje czynne klasyfikowane są jako dwie różne grupy - rawulizumab oraz efgartigimod jako leczenie biologiczne, rytuksymab jako leczenie immunosupresyjne. Warto również zauważyć, że rytuksymab jest stosowany off-label w ocenianym wskazaniu (AWA Ultomiris).

Z uwagi na zbliżone wnioskowane wskazanie refundacyjne dla zilukoplanu co wskazania refundacyjne dla efgartigimodu i rawulizumabu, przyjęto, że w warunkach polskich odpowiednimi komparatorami dla zilukoplanu będą efgartigimod i rawulizumab.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleeker 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, dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta**. Zilukoplan będzie dodawany do dotychczas stosowanego leczenia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. <i>acetylcholine receptor</i> ; AChR), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.
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)

Kryterium	Charakterystyka
Komparator (C)	- komparatory główne: efgartigimod, rawulizumab (w terapii dodanej do leczenia standardowego); - komparator dodatkowy: leczenie standardowe (SoC) (placebo dodawane do leczenia standardowego)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> - 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. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - 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; - opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*; AChR).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania zilukoplanu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) jest chorobą nabytą o podłożu autoimmunologicznym. Patologia dotyczy części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Na MG zachorować można w każdym wieku, od wczesnego dzieciństwa, aż do 8.-9. dekady życia (Kostera-Pruszczyk 2023).

Miastenia cechuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego - receptorowi acetylocholiny (AChR), receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK, ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*) lub - rzadziej - białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (LRP 4, ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*) i innym białkom (Szczeklik 2023). U niewielkiego odsetka chorych występuje miastenia niezależna od przeciwciał. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał, diagnoza opiera się na obrazie klinicznym, który obejmuje dokładny przegląd historii medycznej i badanie przeprowadzone przez wykwalifikowanego lekarza, wyniki elektrodiagnostyki (które w niektórych przypadkach mogą być również ujemne) i odpowiedź na typowe metody leczenia MG, takie jak inhibitory cholinesterazy. Seronegatywna miastenia jest słabo poznana, ale podejmowane są dalsze działania w celu zbadania i opracowania lepszych metod leczenia tej rzadkiej choroby (MGFA seronegative MG).

Okolo 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) - tak zwana miastenia seropozytywna. U około 10% polskich pacjentów z seronegatywną uogólnioną miastenią stwierdza się przeciwciała klasy IgG przeciwko MuSK (Lindstrom 1976, Hoch 2001, Kostera-Pruszczyk 2008, Kostera-Pruszczyk 2013).

2.1.1 Klasyfikacja

Do oceny nasilenia objawów miastonii zaleca się stosowanie klasyfikacji Amerykańskiej Fundacji Miastonii Gravis (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA). Do określenia klasy MGFA należy kierować się grupą mięśni o najbardziej nasilonym osłabieniu, a maksymalne nasilenie objawów klinicznych przed rozpoczęciem leczenia zaleca się traktować jako stały punkt odniesienia (Kostera-Pruszczyk 2023). W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację miastonii wg *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA).

Tab. 2. Klasyfikacja miastonii wg MGFA (Kostera-Pruszczyk 2023).

Stadium	Objawy
I	• osłabienie mięśni ocznych (ptoza lub diplopia) • możliwe osłabienie zaciskania powiek • siła wszystkich pozostałych mięśni prawidłowa
II	• niewielkie osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych

Stadium	Objawy
IIB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
III	• średniego stopnia osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIIA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych
IIIB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
IV	• znacznego stopnia osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IVA	• dotyczy głównie mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni opuszkowych
IVB	• dotyczy głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych • w mniejszym stopniu może dotyczyć również mięśni kończyn lub osiowych, lub obu wymienionych grup
V	• intubacja z lub bez mechanicznej wentylacji • <i>z wyjątkiem planowej intubacji po zabiegu operacyjnym</i> • <i>konieczność zastosowania sondy żołądkowej, bez intubacji, włącza pacjenta do grupy IVb</i>

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Miastenia jest chorobą części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, która w większości przypadków jest powodowana obecnością patogennych przeciwciał skierowanych przeciwko ważnym białkom synapsy. MG jest chorobą heterogenną immunologicznie. U ok. 85-90% pacjentów za objawy odpowiadają przeciwciała klasy IgG1 lub IgG3 przeciwko nikotynowemu receptorowi acetylocholin (AChR). Miastenia z przeciwciałami przeciwko AChR klasyfikowana jest jako seropozytywna MG lub AChR-MG. Przeciwciała przeciwko AChR prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów acetylocholin o 70-90% w porównaniu z obserwowanymi u osób zdrowych. Procesy te związane są m.in. z aktywnością układu dopełniacza oraz przyspieszeniem procesu endocytozy receptora. Odwracalne blokowanie AChR przez przeciwciała ma mniejszy udział w patogenezie miastonii (Kostera-Pruszczyk 2023).

Poziom IgG, m.in. u chorych z miastenią, jest utrzymywany przez noworodkowy receptor fragmentu Fc immunoglobulin (FcRn), który poprzez połączenie z IgG zabezpiecza te cząsteczki przed degradacją lizosomalną w komórkach organizmu (Wolfe 2021).

Okolo 10-15% pacjentów z seronegatywną MG ma przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (ang. *muscle specific tyrosinase kinase*, MuSK), należące do klasy IgG4. Białko MuSK odgrywa ważną rolę w procesie grupowania się receptora ACh, w którym uczestniczy także agryna. Przeciwciała przeciwko MuSK nie wpływają na aktywność układu dopełniacza. Z reguły pacjenci z MuSK-MG nie mają przeciwciał przeciwko AChR, zjawisko

„podwójnej seropozytywności” lub konwersji AChR-MG w MuSK-MG jest niezwykle rzadkie. Badanie przeciwciał przeciwko AChR i MuSK ma podstawowe znaczenie w diagnostyce MG (Kostera-Pruszczyk 2023).

Kolejnymi przeciwciałami stwierdzanymi u chorych na MG są przeciwciała przeciwko białku LRP4 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein*). W złączy nerwowo-mięśniowym LRP4 współdziała z agryną, a wiązanie agryny aktywuje MuSK, co prowadzi do powstania skupisk AChR w złączy nerwowo-mięśniowym. Przeciwciała przeciwko LRP4 stwierdzane są zależnie od grupy badanej, u 2-50% pacjentów z podwójnie seronegatywną MG. Opisywano ich obecność także w seropozytywnej MG. Zwykle pacjenci z przeciwciałami przeciwko LRP4 chorują na miastenię oczną lub mają dość łagodne objawy uogólnione. Oznaczenie przeciwciał przeciwko LRP4 nie znajduje się w algorytmie diagnostycznym MG (Kostera-Pruszczyk 2023).

Istotne znaczenie u chorych z MG ma patologia grasicy. U ok. 60% pacjentów z miastenią seropozytywną i ok. 30% pacjentów z podwójnie seronegatywną MG stwierdza się łagodny tzw. przerost grasicy. W komórkach nabłonka grasicy lub komórkach mioidalnych stwierdza się ekspresję AChR - specyficzna prezentacja antygeny w obecności komórek B i T może prowadzić do zainicjowania reakcji autoimmunizacyjnej. Grasica ma także istotne znaczenie w podtrzymywaniu tej reakcji (Kostera-Pruszczyk 2023).

U ok. 10% chorych z MG stwierdza się guza grasicy, tzw. grasiczaka. Z kolei ok. 30% chorych z grasiczakiem prezentuje lub rozwija wkrótce po rozpoznaniu guza śródpiersia objawy miastonii. Grasiczaki stwierdzane u pacjentów z MG to typ B1 (grasiczak limfocytowy) lub AB (typ mieszany). Grasiczak wiąże się z licznymi chorobami z autoagresji, oprócz MG m.in. z: toczeniem układowym, zapaleniem tarczycy, autoimmunologiczną anemią aplastyczną i hipogammaglobulinemią (Kostera-Pruszczyk 2023).

Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe (Szczeklik 2023).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich z grupy chorób nerwowo-mięśniowych. Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku, od wczesnego dzieciństwa, po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, która wymaga leczenia przez całe życie. Miastenia ma wiele objawów o różnym nasileniu, a w jej przebiegu może dojść do przełomu miastenicznego, który jest stanem zagrożenia życia (Raport Miastenia 2023).

Przebieg kliniczny miastonii jest zróżnicowany, zarówno w wieloletniej obserwacji tych samych pacjentów, jak i pomiędzy ich grupami. Miastenia najczęściej zaczyna się od objawów ocznych pod postacią zmiennej diplopii (tj. podwójnego widzenia), opadania powieki lub powiek, zazwyczaj asymetrycznego. Niektórzy pacjenci przez całe życie prezentują jedynie objawy oczne. Uważa się, że jeśli po dwóch latach od zachorowania utrzymują się izolowane objawy oczne, to ryzyko uogólnienia jest minimalne. Jeśli dołączają się osłabienie i męczliwość mięśni opuszkowych, osiowych lub mięśni kończyn górnych i dolnych, mówimy o miastonii uogólnionej. Objawy opuszkowe, takie jak:

zaburzenia gryzienia, połykania, mowy, nie zawsze występują u pacjenta jednocześnie. Zaburzenia mowy to zwykle nosowanie lub zacichanie mowy w czasie dłuższego mówienia. Zaburzenia połykania (dysfagia) mogą dotyczyć pokarmów stałych (najpierw), a przy nasilonej dysfagii również płynów, aż po trudności z połykaniem śliny włącznie. Charakterystyczne jest osłabienie mięśni twarzy, z tzw. uśmiechem poprzecznym (uśmiechem Giocondy), czasem także trudnością z domykaniem powiek. Osłabienie mięśni osiowych może prowadzić do opadania głowy, trudności ze wstawaniem z pozycji leżącej do siedzącej, a nawet kamptokormii (zgięcie tułowia powodowane osłabieniem mięśni prostowników kręgosłupa) (Kostera-Pruszczyk 2023).

Najbardziej typową dla MG cechą jest zmienność i nieprzewidywalność objawów. Niedowład poszczególnych grup mięśni nasila się po wysiłku, zaś po wypoczynku lub przyjęciu inhibitora acetylocholinesterazy zazwyczaj obserwuje się krótkotrwałą, przemijającą poprawę. W przebiegu MG dochodzić może zarówno do samoistnej remisji lub poprawy, jak i znacznego pogorszenia. U większości chorych dochodzi do okresowych zaostrzeń. Zaostrzenie w przebiegu miastonii ma zwykle związek z infekcją, redukcją dawki przewlekłe podawanych leków immunosupresyjnych, bywa obserwowane w okresie okołomiesiączkowym, w czasie ciąży lub porodu, jednak często nie udaje się zidentyfikować przyczyny zaostrzenia (Kostera-Pruszczyk 2023).

Pacjenci z MG często doświadczają uporczywego i wyniszczającego zmęczenia (Tran 2018). Chorzy z miastenią często zgłaszają znaczne zmęczenie uogólnione, które obejmuje brak energii fizycznej i psychicznej. To zmęczenie negatywnie wpływa na ich jakość życia i zdolność do podejmowania aktywności. Zmęczenie jest jednym z najczęściej wymienianych problemów przez pacjentów, wpływającym na ich zdolność do wykonywania aktywności fizycznej, utrzymywania mobilności i podejmowania codziennych zadań. Wielu chorych wyraziło chęć bycia mniej zmęczonym i posiadania większej wytrzymałości, co podkreśla znaczenie uwzględniania zmęczenia w planach leczenia. Zmęczenie uznawano zarówno jako objaw choroby, którą pacjenci chcieliby ograniczyć, jak i jako efekt uboczny leczenia, który można złagodzić. Problem zmęczenia o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (moderate and severe) dotyczył ponad 50% ankietowanych (Camdessanché 2024).

Pacjenci odczuwają brak energii lub zmęczenie niezwiązane z osłabieniem lub bólem mięśni, co stanowi przeszkodę w codziennych czynnościach. W systematycznym przeglądzie literatury stwierdzono, że częstość występowania zmęczenia wśród pacjentów z MG wynosi 44-82% w porównaniu z 18-40% w grupach kontrolnych. Co więcej, chroniczne zmęczenie (definiowane jako zmęczenie trwające ≥ 6 miesięcy) występowało u 21-72% pacjentów z MG (Ruiter 2020). Zmęczenie wzrasta wraz z ciężkością choroby, przy czym zmęczenie występuje u 32% pacjentów w remisji farmakologicznej w porównaniu z 72% pacjentów z uogólnioną MG ogólnie (Tran 2018, Ruiter 2020).

Niemal 2/3 pacjentów z miastenią o wczesnym początku (rozpoczynającą się przed 50. rokiem życia) ma przetrwałą grasicę. U 10-15% stwierdza się guza grasicy - grasiczaka. Miastenia z grasiczakiem jest zawsze seropozytywna (Vincent 2003, Kostera-Pruszczyk 2013).

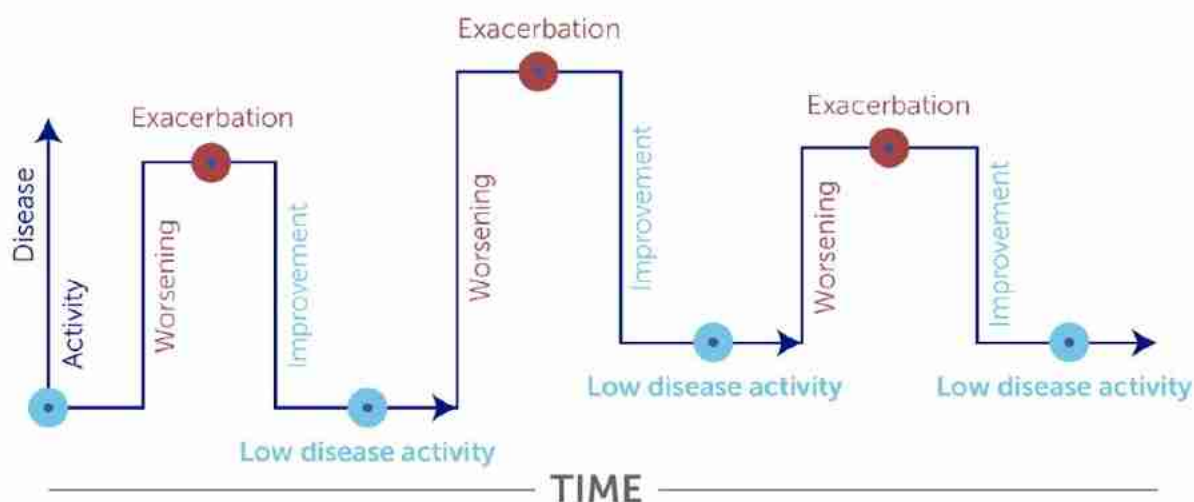
Miastenia spowodowana przeciwciałami przeciwko MuSK przebiega nieco inaczej niż najczęstsza, seropozytywna MG. Najczęściej jest chorobą uogólnioną, z zespołem opuszkowym, dusznością, osłabieniem mięśni karku, ale relatywnie niewielkimi objawami ocznymi i kończynowymi (Raport Miastenia 2023).

Postać miastonii, w której objawy ograniczone są do objawów ocznych, takich jak opadanie powiek lub dwojenie, nazywa się miastenią oczną. Choć objawy oczne nie zagrażają życiu, to **znaczaco pogarszają jakość życia pacjentów**, a czasem, szczególnie u osób uczących się lub aktywnych zawodowo, **mogą uniemożliwiać wypełnianie obowiązków szkolnych czy zawodowych** (Raport Miastenia 2023). Miastenia oczna **u większości chorych przechodzi w postać uogólnioną**, ale w ok. 15% przypadków zaburzenia pozostają ograniczone do objawów ocznych przez cały okres trwania choroby (Szczeklik 2023).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi okresami zaostrzeń i remisji objawów. W przebiegu miastonii może wystąpić **przełom miasteniczny** będący stanem zagrożenia życia, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – **przełom cholinergiczny** (Szczeklik 2023).

Przebieg miastonii jest bardzo zmienny i niejednorodny klinicznie. Miastenię nazywa się „chorobą płatków śniegu”, ponieważ u każdej osoby objawia się inaczej (Gilhus 2019, Phillips 2016, MGFI, Mao 2010). Miastenia jest chorobą **różnorodną pod kątem objawów klinicznych jak i ich przebiegu w okresie całego życia pacjenta** (Mao 2010). Na poniższym schemacie przedstawiono zmienny przebieg choroby. Podczas gdy niektórzy chorzy, choć niezbyt często, doświadczają remisji, u innych występują codzienne objawy oraz ostre zaostrzenia i przełomy miasteniczne, które mogą prowadzić do zgonu (Grob 2008, Mao 2010).

Ryc. 1. Zmienny przebieg uogólnionej miastonii (dane Wnioskodawcy, na podstawie Juel 2007, Grob 2008).



Przełom miasteniczny (PM) to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej. Przełom miasteniczny definiowany jest jako gwałtowne pogorszenie objawów choroby prowadzące do zaburzeń oddychania i ostrej niewydolności oddechowej, spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu MG, nasilone tak, że konieczna jest intubacja lub opóźniona ekstubacja (u pacjentów po zabiegu operacyjnym). **Przełom miasteniczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia.** Z kolei u pacjentów z MG z nasilonymi objawami opuszkowymi i oddechowymi, z wyraźną dynamiką pogorszenia, rozpoznajemy stan zagrażającego przełomu miastenicznego (zPM). **Chory z przełomem miastenicznym wymaga hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie.** Od dwóch trzecich do 90% pacjentów doświadczających przełomu miastenicznego wymaga natychmiastowych interwencji, takich jak wspomaganie oddychania, założenie rurki do karmienia (sondy pokarmowej) oraz plazmaferezy i/lub podanie dożyłnej immunoglobuliny

(IVIG) (Kirmani 2004, Wendell 2011). Zarówno w PM, jak i zagrażającym przełomie miastenicznym (zPM) konieczne jest także leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Przełom miasteniczny najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ok. 20% chorych z uogólnioną miastenią. **Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych zwiększają ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu, chociaż przełom miasteniczny może wystąpić niezależnie od wieku** (Raport Miastenia 2023, Szczeklik 2023).

Do częstych czynników, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego, zalicza się stosowanie niektórych leków, takich jak niektóre antybiotyki, lub czynniki stresogenne, takie jak infekcja, skrajne temperatury, operacja, ciąża lub stopniowe zmniejszanie dawki leczenia immunosupresyjnego (Wendell 2011). W większości przypadków nie ma/nie można zidentyfikować czynnika wywołującego (Wendell 2011). W opisie przypadków wystąpienia PM i dotyczącym 24 pacjentów z uogólnioną MG stwierdzono, że u 69% pacjentów nie udało się wykryć żadnego czynnika wywołującego przełom miasteniczny (Werneck 2002).

Przełom cholinergiczny może wystąpić u chorych z nasilonymi objawami miastonii, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę inhibitora ChE. Objawia się on m.in. zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice (Szczeklik 2023).

U około 15% chorych występuje samoistna remisja MG. Oczna postać miastonii związana jest z najlepszym rokowaniem.

Do przyczyn zgonów w przebiegu MG należą: niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami lub immunosupresyjnego (Szczeklik 2023).

U 12% noworodków urodzonych przez kobiety chore na miastenię występują przejściowe objawy miastonii w postaci cichego płaczu oraz trudności w ssaniu i oddychaniu. Objawy te mogą utrzymywać się do 4 miesięcy (Szczeklik 2023). Miastenia dziecięca u większości chorych rokuje dobrze - w badaniach ankietowych w wieloletniej obserwacji ponad 95% dzieci z miastenią ocenia swój stan zdrowia jako dobry lub bardzo dobry. Jednak pacjenci, którzy nie uzyskali remisji, będą wymagali leczenia przez wiele dekad dalszego życia (Raport Miastenia 2023).

Miastenia to choroba, która **mocno obniża jakość życia osób nią dotkniętych**. Choć pacjenci z pozoru wydają się być zdrowi, cierpią z powodu braku energii i przewlekłego zmęczenia. Nawet codzienne czynności (wchodzenie po schodach, umycie zębów, ubranie się) stają się dla nich poważnymi wyzwaniem. **Pacjenci często muszą korzystać z pomocy innych osób, a brak siły i samodzielności negatywnie odbija się na ich stanie emocjonalnym i zdrowiu psychicznym**. U osób z miastenią znacznie częściej niż w populacji ogólnej diagnozowane są zaburzenia depresyjne i lękowe. Dlatego pacjenci ci powinni, oprócz leczenia miastonii, być objęci opieką psychoterapeutyczną, która poprawi ich funkcjonowanie emocjonalne i społeczne (PTCHNM). Miastenia wpływa na stan fizyczny, psychiczny, materialny i socjalny pacjentów. **Ponad połowa chorych odczuwa duży dyskomfort w codziennym życiu w związku ze zmniejszeniem sprawności z powodu choroby, a 2/3 jako powód utrudnienia życia podaje ciągle zmęczenie wywołane chorobą**. Ponad połowa pacjentów z miastenią nie może wykonywać codziennych, rutynowych czynności i potrzebuje pomocy opiekuna. Miastenia ma więc wpływ nie tylko

bezpośrednio na życie chorego, ale również na osoby, które się nim opiekują. **Wielu opiekunów musi w pełni lub częściowo zrezygnować ze swojej pracy zawodowej.** Prawie połowa chorych opuściła wskutek choroby swoje dotychczasowe miejsce pracy - jest to jeden z powodów, dla których większość z nich martwi się o swoją przyszłość. Miastenia rzutuje także na stan psychiczny chorych - **blisko połowa pacjentów odczuwa stany lękowe, niepokój oraz obniżenie nastroju wywołane chorobą** (Raport Miastenia 2024).

Przyczynami zaburzeń nastroju i stanów depresyjnych u osób z miastenią mogą być:

- stres związany z nieprzewidywalnością przebiegu choroby,
- niezdolność do pracy i wynikające z niej martwienie się o budżet domowy,
- izolacja,
- poczucie zależności od innych,
- zły jakości sen, wynikający z bezdechu sennego związanego z zajęciem przez chorobę mięśni oddechowych czy mięśni krtani (PTCHNM).

Badania wskazują, że **depresja występuje częściej u osób z bardziej nasilonymi objawami miastonii oraz wśród osób młodych** (PTCHNM).

2.1.4 Rozpoznawanie

Badania pomocnicze

1. Badania elektrofizjologiczne

- 1) elektrostymulacyjna próba nużliwości - coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w czasie stymulacji nerwu (tzw. dekrement miasteniczny - w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10%);
- 2) elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego - upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego (Szczeklik 2023).

2. Badania laboratoryjne

- 1) przeciwciała anti-AChR w surowicy - wykrywa się je u ok. 75% chorych, znacznie częściej w przypadku uogólnionych objawów (80-100%) niż ograniczonych tylko do mięśni gałkoruchowych (50%) lub w okresie remisji (25%). W niektórych stanach (grasiczak bez miastonii, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, rak drobnokomórkowy płuca, stosowanie penicylaminy, 1-3% osób po 70 r.ż.) wynik może być fałszywie dodatni;
- 2) przeciwciała anti-MuSK w surowicy - u 1-10% chorych, w tym u ok. 50% pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał anti-AChR. Rzadko wykrywa się je w postaci ocznej i nie stwierdza się ich u pacjentów z grasiczakiem;
- 3) przeciwciała anti-LRP 4 w surowicy - u 1-3% chorych (Szczeklik 2023).

3. Badania obrazowe

Tomografia komputerowa klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać rezonans magnetyczny (Szczeklik 2023).

Najistotniejsze znaczenie w diagnostyce MG ma **badanie przeciwciał przeciwko AChR i MuSK**. Rekomendowane jest badanie metodą radioizotopową (ang. *radio immuno assay*, RIA), stosowana jest także czasem metoda ELISA. Dodatni wynik przeciwciał przeciwko AChR lub MuSK ma wysoką swoistość u pacjentów z objawami wskazującymi na MG. Z reguły pacjenci mają tylko jeden rodzaj przeciwciał, tj. przeciwko AChR albo MuSK. Trzeba pamiętać, że fałszywie dodatnie wyniki przeciwciał przeciwko AChR uzyskiwano także w bardzo niskim odsetku chorych z zespołem Guillaina-Barrego, czy innymi chorobami z autoagresji. Wydaje się, że fałszywie dodatnie przeciwciała przeciwko AChR skierowane są przeciwko epitopom wewnątrzkomórkowym i nie mają znaczenia patogenego. Ponadto przeciwciała przeciwko AChR stwierdzano u pacjentów z grasiczakiem bez miastonii (możliwe znaczenie prognostyczne rozwoju MG) (Kostera-Pruszczyk 2023).

Badanie przeciwciał przeciwko titinie bywa pomocne w diagnostyce pacjentów z miastenią o wczesnym początku. Wykazano, że obecność tych przeciwciał ma wysoką wartość dodatnią predykcyjną (ang. *positive predictive value*, PPV) i ujemną wartość predykcyjną (ang. *negative predictive value*, NPV) dla grasiczaka w MG o wczesnym początku (Kostera-Pruszczyk 2023).

Istotną rolę w diagnostyce MG odgrywają **badania elektrofizjologiczne**: elektrostymulacyjna próba męczliwości, zwana czasem w skrócie próbą męczliwości lub próbą miasteniczną, oraz badanie metodą elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) (Kostera-Pruszczyk 2023).

Ocena śródpiersia w poszukiwaniu grasiczaka może być wykonana metodą **tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego**. Czułość diagnostyczna obu metod jest zbliżona (Kostera-Pruszczyk 2023).

Miastenia dziecięca wymaga różnicowania z genetycznie uwarunkowanymi chorobami złącza nerwowo-mięśniowego, tzw. wrodzonymi zespołami miastenicznymi (WZM) (Raport Miastenia 2023).

U większości chorych z klinicznymi objawami miastonii diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (przeciwciała anty-AChR), przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4). Oznaczenie przeciwciał przeciwko LRP4 nie znajduje się w algorytmie diagnostycznym MG (Raport Miastenia 2023).

Rozpoznanie MG może zająć nawet 20 lat. Zgodnie z wynikami badania 321 ankiet internetowych zebranych w okresie listopad-grudzień 2022 roku w Polsce, w 44,2% przypadków badanych osób miastenię zdiagnozowano w ciągu kilku miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet kilku tygodni i dni. W co ósmym przypadku (12,8%) postawienie diagnozy trwało około roku, w 13,1% przypadków około dwóch lat, a w co dziewiątym przypadku (11,2%) około 3 lat. W 12,8% postawienie diagnozy trwało od 4 do 9 lat, a w 5,9% przypadków 10 lat i więcej. W kilku przypadkach postawienie diagnozy trwało nawet 20 i więcej lat (Raport Miastenia 2023b). Diagnoza jest szczególnie trudna, a opóźnienia są bardziej prawdopodobne w przypadku pacjentów, którzy są seronegatywni lub mają łagodniejsze, uogólnione osłabienie mięśni. Pacjenci mogą zostać błędnie zdiagnozowani pod kątem innych uogólnionych chorób mięśni, choroby neuronu ruchowego, stwardnienia rozsianego, udaru lub zaburzeń psychicznych, a także innych schorzeń. **Opóźnienia i błędne diagnozy mogą**

być szkodliwe dla pacjentów, wydłużając czas, w którym pozostają oni nieleczeni lub źle leczeni. W rezultacie jakość życia może być gorsza i istnieje ryzyko potencjalnego pogorszenia się objawów, aż do zaostrzeń lub przełomów miastenicznych (Jaretzki 2000, Thanvi 2004).

2.1.5 Epidemiologia

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 miastonii z autoprzeciwciałami 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 przez 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 zaburzeniami w budowie receptorów mięśni, co ma uwarunkowanie genetyczne. 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. dekady 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).

2.1.6 Obciążenie chorobą

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego (Raport Miastenia 2023).

Uogólniona miastenia jest wyniszczającą chorobą, charakteryzującą się zmiennym przewlekłym osłabieniem mięśni i męczliwością, które pogarszają się wraz z aktywnością. Pacjenci z uogólnioną MG muszą dostosować swoje codzienne zachowania i rutynę do objawów choroby, często unikając interakcji społecznych (Blum 2015, Schneider-Gold 2019, Twork 2010). W badaniu przeprowadzonym u chorych z Australii wykazano, że około 1/3 pacjentów potrzebuje opiekuna, który będzie ich wspierał w codziennych czynnościach, takich jak chodzenie lub wchodzenie po schodach (Blum 2015, Sieb 2014).

Niestabilny charakter i nieprzewidywalność objawów uogólnionej MG może powodować, że pacjenci odczuwają strach lub niepokój w związku z możliwością nasilenia objawów, co może mieć dalszy wpływ na ich aktywność społeczną, zawodową i fizyczną (Keer-Keer 2015). U pacjentów może wystąpić zagrażające życiu pogorszenie objawów (w tym przełom miasteniczny), wymagające inwazyjnego leczenia na oddziale intensywnej terapii, oraz powodujące skrajne zmęczenie i znaczną niepełnosprawność (Schneider-Gold 2019, Schroeter 2018).

Choroby współistniejące związane z MG (choroby autoimmunologiczne, takie jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty

układowy, zapalenie wielomięśniowe) lub przewlekłym leczeniem MG (osteoporoza, jaskra, depresja i zakażenia w przypadku stosowania sterydoterapii) powodują dodatkowy zestaw objawów, co jeszcze bardziej komplikuje opiekę nad chorym z miastenią (Schneider-Gold 2019, Szczeklik 2023, Gilhus 2019, Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Machat 2019, Dhillon 2018).

W krajowym badaniu przeprowadzonym na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dla lat 2013-2018 (Sobieszczyk 2021b) chorego z miastenią zdefiniowano jako osobę, która w ciągu dwóch kolejnych lat co najmniej raz skorzystała ze świadczenia medycznego o kodzie ICD-10 MG (G70) i co najmniej dwóch recept refundowanych na bromek pirydostygminy lub chlorek ambenonium. W 2018 roku było 9012 pacjentów z miastenią, a 30,6% miało MG o wczesnym początku (<50 lat). 66,3% otrzymało wyłącznie leczenie objawowe, 33,7% - glikokortykosteroidy i/lub inne leki immunosupresyjne, 64,6% - tylko glikokortykosteroidy, 17,5% - azatioprynę i glikokortykosteroidy, 11% - tylko azatioprynę, 4,6% - glikokortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne (metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna lub takrolimus) i 2% - tylko inne leki immunosupresyjne.

Zgodnie z wynikami badania w 2018 r. 42,3% pacjentów było hospitalizowanych przynajmniej raz (średnio 2,05/rok), 13,7% z powodu MG (1,47/rok). W 2018 roku 1,63% pacjentów otrzymało plazmaferezę, a 2,33% IVIG. W latach 2013-2018 2,7-3,2% pacjentów z MG wymagało hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Średnia długość pobytu na oddziale w latach 2013-2018 wynosiła 11,5-15,0 dni na pacjenta na rok. U 2,1% wszystkich pacjentów z MG wystąpił przełom miasteniczny (Sobieszczyk 2021b).

Krajowe badanie przeprowadzone na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dla lat 2012-2018 potwierdziło **znaczne obciążenie zdrowotne pacjentów z miastenią, związane z dużym zapotrzebowaniem na leczenie immunosupresyjne, koniecznością leczenia szpitalnego ciężkich zaostrzeń oraz ryzykiem zgonu z powodu przełomu miastenicznego** (Sobieszczyk 2021b).

Negatywne aspekty konwencjonalnego leczenia stanowią obciążenie dla wielu pacjentów z uogólnioną MG. **Stosowanie leków objawowych, jak i immunosupresyjnych, wiąże się z uciążliwymi zdarzeniami niepożądanymi (np. osteoporozą, jaskrą, depresją i zakażeniami w przypadku stosowania sterydoterapii)** (Gilhus 2019, Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Machat 2019, Dhillon 2018).

U pacjentów leczonych AChEI może również wystąpić **przełom cholinergiczny**, który może być trudny do odróżnienia od zaostrzenia MG lub przełomu miastenicznego (Bird 2023).

Początek efektu klinicznego terapii kortykosteroidami i niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi jest powolny. W przypadku prednizonu znacząca poprawa występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 6-8 tygodni, ale **pewna poprawa może nastąpić po kilku tygodniach lub miesiącach** (MG Michigan). **W przypadku leków immunosupresyjnych skuteczność obserwuje się dopiero po wielu miesiącach terapii** (Koton-Czarnecka 2023). Powolny początek efektu klinicznego powoduje, że pacjenci pozostają z ciężarem objawów choroby przez dłuższy czas (Farmakidis 2018). Ponadto **brakuje trwałej odpowiedzi na niektóre metody leczenia**. U pacjentów może rozwijać się oporność na kortykosteroidy (Barnes 2013, Zhao 2011, Richaud-Patin 2004, Chikanza 2004), co wpływa na utratę kontroli objawów choroby, a odpowiedź kliniczna na IVIG i plazmaferezę jest stosunkowo krótka, co powoduje konieczność przewlekłego leczenia, które nie jest zalecane (Bird 2023, Guptill 2011, Wendell 2011, Machat 2019).

Sposoby podawania leków w miastonii mogą również stanowić wyzwanie dla pacjentów. Wykazano, że częste doustne podawanie leków immunosupresyjnych zmniejsza przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, co negatywnie wpływa na wyniki leczenia pacjentów. Ponadto w przypadku leczenia kolejnych linii wymagane jest regularne, czasochłonne i inwazyjne podawanie leku w szpitalu (Farmakidis 2018, Vitturi 2019, Dhillon 2018).

Dostępność IVIG, będącej produktem osoczopochodnym, zależy od podaży dawców i odpowiedniego przechowywania produktu (Stelmach 2020). Niedostateczna podaż może ograniczać dostępność leczenia dla pacjentów i zmuszać ich do rezygnacji lub zmiany leczenia, zwiększając ich obawy i ryzyko przełomu miastenicznego (Levy 2019, Brand 2021).

Koszty bezpośrednie związane z leczeniem uogólnionej MG szacuje się na 20-25 tys. dolarów rocznie (Guptill 2011, Guptill 2012). Obejmują one koszty leków oraz koszty leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego.

Bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia MG zależą głównie od ciężkości choroby i konieczności pomocy w czynnościach życia codziennego (Schepelmann 2010). Ciężkość choroby znacznie zwiększa całkowite koszty leczenia (Schepelmann 2010).

Chorzy z miastenią są 2,6-raza bardziej narażeni na hospitalizację w porównaniu z dobraną pod względem wieku i płci grupą kontrolną bez MG i 4,5-raza częściej hospitalizowani na OIOM-ie (Mahic 2023).

Zaostrzenia i przełomy miasteniczne wiążą się z wysokimi kosztami, związanymi z przyjęciem na OIOM i koniecznością intubacji lub nieinwazyjnej wentylacji (Guptill 2011, Dierick 2019, Heatwole 2011, Omorodion 2017). Co więcej, pacjenci oporni na leczenie znacznie częściej korzystają z intensywnej opieki zdrowotnej niż pacjenci bez stwierdzonej oporności na leczenie (Engel-Nitz 2018).

Koszty pośrednie związane z MG obejmują utratę dochodów spowodowaną bezrobociem i skróconym czasem pracy (Nagane 2017, Frost 2016). W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku w Niemczech (N=1660) wykazano, że ogółem 29,0% uczestników badania doświadczyło utraty dochodów z powodu miastonii. Utrata dochodów była częstsza u uczestników z miastenią uogólnioną (32,6%) niż u tych z miastenią oczną (17,3%) i częstsza w przypadku bardziej intensywnego leczenia (brak leczenia związanego z MG 19,8%, leczenie standardowe 26,8%, leczenie intensywne 53,9%). Spośród 260 pracujących (nieemerytowanych) uczestników badania, 57,3% miało co najmniej jedną nieobecność związaną z MG w pierwszym roku (Lehnerer 2025).

Pacjenci z miastenią mogą potrzebować wcześniejszego przejścia na emeryturę lub mogą mieć długoterminową nieobecność w pracy z powodu choroby. Ich zdolność do kontynuowania działalności edukacyjnej może jeszcze bardziej ograniczyć ich możliwości kariery zawodowej (Frost 2016, Law 2021). Chorzy z MG zgłaszają utratę dochodów, a niektórzy mogą wymagać świadczeń socjalnych, w przypadku niezdolności do pracy (CIE Report 2013, Schepelmann 2010). Opiekunowie mogą również być zmuszeni zrezygnować z pracy lub zmniejszyć jej liczbę godzin na wsparcie chorych z MG, co stanowi dodatkowe koszty pośrednie choroby (CIE Report 2013, Schepelmann 2010).

W Polsce wg danych NFZ w zakresie miastonii (G70) w 2019 r. rozliczono 37,6 tys. świadczeń na kwotę 25,2 mln PLN. W 2020 r. wartość świadczeń dla tego rozpoznania uległa zmniejszeniu o 3% do 24,5 mln PLN, a liczba udzielonych świadczeń uległa zmniejszeniu o 8%

do 34,6 tys. świadczeń. W 2021 r. zaobserwowano wzrost wartości udzielonych świadczeń dla rozpoznania G70 o 11% do 27,2 mln PLN, a liczba świadczeń wzrosła o 19% względem wartości w roku poprzednim do wartości 41 tys. (Raport Miastenia 2023).

W 2021 roku wartość świadczeń w ramach leczenia szpitalnego dla rozpoznania G70 wyniosła 22,7 mln PLN i była większa o 9% niżeli w roku 2020. Na świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze przeznaczono w 2021 roku o 11% więcej niż w roku poprzednim, tj. 1,9 mln PLN. Natomiast na ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne przeznaczono ponad 1 mln PLN - wzrost aż o 37% w porównaniu do wartości świadczeń w tym rodzaju w roku poprzednim (Raport Miastenia 2023).

Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowanej chorobami kodowanymi jako G70 (miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe) według rodzajów świadczeń poniesione w latach 2019-2021 wg danych ZUS wyniosły 24 487,6 tys. PLN w 2019 r., 25 103,7 tys. PLN w 2020 r. oraz 25 506,6 tys. PLN w 2021 r. Najwięcej wydano na renty z powodu niezdolności do pracy. W 2019 r. wydano 18 853,7 tys. PLN, w 2020 r. - 19 207,8 tys. PLN, a w 2021 r. - 18 877,5 tys. PLN (Raport Miastenia 2023).

W latach 2017-2021 łączna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej miastenią (G70) wyniosła 34 056 w 2017 r., 34 758 dni w 2018 r., 33 205 dni w 2019 r., 34 313 dni w 2020 r. i 29 959 dni w 2021 r (Raport Miastenia 2023).

Liczba zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu miastonii wyniosła 1 804 zaświadczeń w 2017 r., 1 836 w 2018 r. , 1 854 w 2019 r. , 1 891 w 2020 r. i 1 773 zaświadczeń w 2021 r. (Raport Miastenia 2023).

Zgodnie z najnowszym raportem Modern Healthcare Institute 2024 wartość świadczeń, sprawozdawanych ze wskazaniem miastonii, finansowanych z budżetu NFZ wyniosła w 2022 roku 53 mln zł. Największy odsetek tej kwoty stanowi leczenie szpitalne (69,4%), na które składają się hospitalizacje (43,1%) oraz koszty programu lekowego (B.67 - leczenie immunoglobulinami; 26,3%). Trzecią najbardziej kosztowną kategorią kosztów bezpośrednich finansowanych z NFZ są leki wydawane w aptece (24,2%) (Raport Miastenia 2024).

Ponad połowa spośród niemal 9,5 tys. pacjentów chorujących na miastenię jest w wieku produkcyjnym. Nawet co drugi pacjent z miastenią rezygnuje z pracy zawodowej na skutek choroby. **Roczne koszty pośrednie związane z niepełnosprawnością z powodu miastonii szacuje się na 193 mln zł.** Jeśli miastenia nie prowadzi do całkowitego porzucenia pracy, to wiąże się ze zwiększoną absencją chorobową, której koszty pośrednie wynoszą rocznie około 35 mln zł, i obniżeniem efektywności w pracy - **roczne koszty prezenteizmu (nieefektywnej obecności w pracy) to ok. 175 mln zł.** Miastenia dotyka nie tylko samego pacjenta, ale także jego najbliższego otoczenia. Jeden na 3 chorych potrzebuje pomocy opiekuna, który całkowicie lub częściowo musi zrezygnować z pracy zawodowej. **Roczne koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenię szacuje się na 73 mln zł.** Biorąc pod uwagę cztery kategorie kosztów pośrednich (prezenteizm, absenteizm, absenteizm opiekunów i niezdolność do pracy), **łączne koszty pośrednie miastonii w Polsce w 2022 r. wyniosły 481 mln zł** (Raport Miastenia 2024).

Dane ZUS pokazujące spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego i padaczki w ostatnich latach wykazują związek pomiędzy poprawą

diagnostyki i leczenia, a utrzymaniem produktywności chorych. Dlatego też wszelkie inwestycje w zakresie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji finansowane przez NFZ przekładają się na mniejsze wydatki ZUS związane ze świadczeniami dla osób chorujących i ich opiekunów. Dzięki dostępowi do refundowanego skutecznego leczenia może nastąpić analogiczny spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu miastonii (Raport Miastenia 2023).

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Miastenia jest chorobą rzadką, a duża zmienność objawów, mała liczba badań kontrolnych oceniających skuteczność różnych sposobów leczenia MG sprawiają, że algorytm terapeutyczny ma charakter ramowy, dostosowywany do aktualnego nasilenia objawów, typu miastonii (seropozytywna i podwójnie seronegatywna MG albo MuSK-MG), indywidualnych przeciwwskazań do określonej terapii, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie. W razie nasilenia się objawów choroby konieczna jest szybka modyfikacja leczenia objawowego lub immunosupresyjnego (Kostera-Pruszczyk 2023).

Zalecenia ogólne

1. Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszać rozwój objawów miastonii).
2. Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek.
3. Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium
 - antybiotyków - aminoglikozydów (zwłaszcza gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i in.
 - stabilizujących błonę komórkową (Szczeklik 2023).

Leczenie swoiste

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które spowalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem z tej grupy jest pirydostygmina. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje (Szczeklik 2023).

Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się leki z grupy glikokortykosteroidów (np. prednizon) oraz niesteroidowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna), a w razie ich nieskuteczności - cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu (Szczeklik 2023).

Coraz większe znaczenie zyskuje leczenie immunomodulujące o różnych mechanizmach działania, w tym:

- 1) leki działające na limfocyty B, m.in. rytuksymab (stosowany we wskazaniu *off-label*), który należy rozważyć, jako wczesną opcję terapii u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK bez zadowalającej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne;
- 2) leki skierowane przeciwko składnikom dopełniacza (zilukoplan, ekulizumab i rawulizumab);
- 3) leki blokujące noworodkowy receptor fragmentu Fc immunoglobulin (efgartigimod i rozanoliksyzumab) (Szczeklik 2023).

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Ponadto tymektomia przynosi korzyści w następujących przypadkach:

- 1) na początku choroby u pacjentów w wieku 18-50 lat z miastenią uogólnioną z przeciwciałami anti-AChR;
- 2) u chorych z przeciwciałami anti-AChR, u których leczenie immunosupresyjne okazało się nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne efekty niepożądane (Szczeklik 2023).

Poprawa występuje u 45-80% chorych, a trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <1%, a powikłania pooperacyjne występują u ok. 15% (Szczeklik 2023).

Przełom miasteniczny

- 1) Ustalenie i eliminacja czynników wywołujących przełom - u 1/3 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe;
- 2) Leczenie miastonii - wymiana osocza (plazmafereza) (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG (pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv., ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni, kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg; odstawia się inhibitory ChE;
- 3) Objawowe leczenie niewydolności oddechowej - w razie konieczności (Szczeklik 2023).

Przełom cholinergiczny

Leczenie jak w przełomie miastenicznym (Szczeklik 2023).

Miastenia oczna

Inhibitory ChE powodują większą poprawę w zakresie opadania powiek niż podwójnego widzenia, ale ze względu na ograniczoną skuteczność, większość chorych z miastenią oczną wymaga zastosowania prednizonu. W razie nieskuteczności GSK lub w celu ograniczenia ich dawki można rozważyć azatioprynę. Rozpoznanie grasiczaka jest wskazaniem do usunięcia grasicy. Leczenie GSK i usunięcie grasicy mogą zapobiec uogólnieniu miastonii (Szczeklik 2023).

U części pacjentów z miastenią uogólnioną standardowe leczenie jest niewystarczające do kontroli objawów choroby. Większość pacjentów, u których chorobę udaje się

kontrolować, doświadczając natomiast skutków ubocznych i chorób współistniejących związanych z długotrwałym, standardowym leczeniem. Zgodnie z wynikami badania 321 ankiet internetowych zebranych w okresie listopad-grudzień 2022 roku w Polsce, co czwarta badana osoba (25,5%) przyznaje, że po stosowaniu sterydów w ramach terapii w leczeniu miastonii odczuwała bardzo silne i stale utrzymujące się objawy niepożądane. Trzy na dziesięć osób (30,2%) przyznało, że w wyniku stosowania sterydów miało niewielkie objawy niepożądane, choć utrzymujące się stale (Raport Miastenia 2023b). Warto też podkreślić, że większość leków stosowanych w leczeniu miastonii - to leki stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (Raport Miastenia 2024).

Opcje terapeutyczne w miastonii do niedawna były bardzo ograniczone, ale w ostatnich kilku latach dokonał się ogromny postęp w poszukiwaniu nowych leków skutecznie kontrolujących objawy choroby (MGFA 2021). W ciągu ostatnich lat prowadzone są badania kliniczne, mające na celu wprowadzenie nowych, ukierunkowanych metod leczenia miastonii. Aktualnie rozwijane terapie obejmują leki biologiczne oraz substancje małowcząsteczkowe. Leki biologiczne definiowane są jako substancje o złożonej budowie i dużej masie cząsteczkowej, wytwarzane tylko w żywych komórkach z zastosowaniem metod biologii molekularnej i biotechnologii. Najpowszechniejszą grupę leków biologicznych stanowią przeciwciała monoklonalne, wykazujące różnorodne mechanizmy działania tj. antagonizm, sygnalizację, cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) (Menon 2020). Leki biologiczne stosowane w MG lub pozostające na etapie badań klinicznych można podzielić na kilka grup ze względu na ich mechanizm działania. Należą do nich: inhibitory układu dopełniacza C5, leki blokujące receptor fragmentu Fc immunoglobulin, przeciwciała anty-CD20, inhibitory czynnika aktywującego limfocyty B (B cell activating factor, BAFF) czy inhibitory proteosomów. Podobne mechanizmy mogą być punktem uchwytu dla innych substancji i leków „niebiologicznych” (Raport Miastenia 2023, Menon 2022).

Inhibitory białka C5 dopełniacza i antagoniści receptora Fc, w przeciwieństwie do większości leków stosowanych w Polsce, zostały gruntownie przebadane w obszarze miastonii (Raport Miastenia 2024).

Dowody naukowe pochodzące z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że innowacyjne terapie zarejestrowane w leczeniu miastonii uogólnionej pozwalają na lepszą kontrolę choroby, osiągnięcie istotnej poprawy w zakresie nasilenia objawów choroby, czy w zakresie poprawy jakości życia. Terapie innowacyjne w sposób istotny zmniejszają ryzyko wystąpienia zaostrzeń miastonii oraz obniżają częstość przyjęć do szpitala z jej powodu. Dodatkowo zmniejszają odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe i terapię glikokortykosteroidami. Terapie te ograniczają także konieczność stosowania leczenia ratunkowego (tj. wysokich dawek glikokortykosteroidów, wymiany osocza/plazmaferezy, dożylnych preparatów immunoglobulin), co dodatkowo przyczynia się do redukcji kosztów leczenia. Wprowadzenie refundacji terapii innowacyjnych w Polsce może pozwolić na ograniczenie kosztów hospitalizacji pacjentów z miastenią o ponad 50% oraz może potencjalnie prowadzić do zmniejszenia kosztów związanych z przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów (Raport Miastenia 2024). Organizacje pacjentów zwracają uwagę na niedostateczną dostępność nowoczesnych terapii oraz występowanie utrudniających życie skutków ubocznych, związanych z obecnie stosowanymi w Polsce terapiami miastonii. Eksperci kliniczni

wskazują na potrzebę refundacji zarejestrowanych w Unii Europejskiej innowacyjnych terapii miastonii (Raport Miastenia 2024). Z uwagi na indywidualną odpowiedź chorego na leczenie, a także zmienność i nieprzewidywalność objawów choroby, koniecznym jest umożliwienie dostępu do jak najszerszego wachlarza leków stosowanych w leczeniu miastonii, celem personalizacji leczenia dla każdego pacjenta..

W raporcie dotyczącym warunków życia pacjentów z miastenią w Polsce około połowa badanych zadeklarowała, że terapia, którą stosuje, nie spełnia ich oczekiwań i czekają oni na bardziej skuteczne leki. Ponadto, większość pacjentów zwraca uwagę na uciążliwe zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem steroidoterapii oraz odczuwa strach przed zaostrzeniem choroby (Keer-Keer 2015). Ukazuje to skalę problemu dotyczącego zapotrzebowania na innowacyjne terapie miastonii w Polsce (Sobierajski 2023, Raport Miastenia 2024).

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii, prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów (Raport Miastenia 2024).

Obecnie w Polsce tylko dwa z innowacyjnych leków są refundowane w leczeniu miastonii (efgartigimod, rawulizumab), w populacji ograniczonej do pacjentów uprzednio leczonych glikokortykosteroidami oraz co najmniej 2 lekami z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, którzy mają utrzymujące się objawy choroby i w ciągu ostatniego roku doświadczyli ciężkiego zaostrzenia choroby, wymagającego leczenia ratunkowego lub przełomu miastenicznego (Raport Miastenia 2024, Obwieszczenie MZ). Efgartigimod i rawulizumab należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny (ChPL Vyvgart, ChPL Ultomiris), podczas gdy zilukoplan w postaci infuzji podskórnej może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna zgodnie z instrukcją użycia i po uprzednim przeszkoleniu w zakresie podawania infuzji podskórnych przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia (ChPL Zilbrysq).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu uogólnionej miastonii przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
 - wytyczne terapeutyczne w miastonii (Raport Miastenia 2023);
 - postępowanie terapeutyczne w miastonii (Kostera-Pruszczyk 2013);
- wytyczne zagraniczne:
 - nordyckie (Gilhus 2024);
 - belgijskie (De Blecker 2024);

- o niemieckie - *Deutsche Gesellschaft für Neurologie/German Neurological Society* (GNS 2024);
- o amerykańskie - *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA 2021, MGFA 2016);
- o brytyjskie - *Association of British Neurologists* (ABN 2015).

Z uwagi na to, że zilukoplan został dopuszczony do obrotu przez EMA w leczeniu uogólnionej miastonii w UE dnia 13 września 2023 r. (EMA summary 2023) nie został on uwzględniony w większości wytycznych. Najnowsze wytyczne *German Neurological Society* opublikowane w 2024 roku pozycjonują jednak zilukoplan jako terapia pierwszego wyboru w grupie chorych o dużej aktywności choroby (m.in. u chorych opornych na leczenie) z przeciwciałami anty-AChR (GNS 2024). Inhibitory białka C5 dopełniacza, do których należy zilukoplan, zostały uwzględnione w wytycznych nordyckich (Gilhus 2024), belgijskich (De Bleecker 2024) i niemieckich (GNS 2024).

Zilukoplan to terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastenią, po przeszkoleniu przez pracownika ochrony zdrowia, mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory nie jest zmuszony do odbywania 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.

W przeciwieństwie do terapii przeciwciałami monoklonalnymi, zilukoplan można stosować jednocześnie z IVIg lub PLEX, bez wpływu na dawkowanie i konieczności podania dodatkowej dawki uzupełniającej leku. Zilukoplan może zatem stanowić lepszą alternatywę dla terapii szpitalnych lub terapii stosowanych dożylnie (Howard 2023). Podczas badań RAISE i RAISE-XT chorzy z miastenią, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, mogli otrzymywać terapię ratunkową IVIg lub PLEX w połączeniu z zilukoplanem (Howard 2023, Howard 2024). Dla porównania u chorych otrzymujących jednocześnie PLEX lub IVIg wymagane jest podanie dawki uzupełniającej rawulizumabu (ChPL Ultomiris).

Tab. 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące leczenia miastonii.

Wytyczne	Treść
Polska 2023 (Raport Miastenia 2023)	W leczeniu miastonii dysponujemy obecnie lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią. <u>Leczenie objawowe</u> Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. U dorosłych zaczyna się zazwyczaj od bromku pirydostygminy. Jeśli objawy MG są satysfakcjonująco kontrolowane bromkiem pirydostygminy w dawce 240-300 mg dziennie, nie ma konieczności włączania leczenia immunosupresyjnego. Dobra odpowiedź na leki antycholinesterazowe bywa traktowana jako dodatkowe kryterium rozpoznania MG, jednak należy podkreślić, że nie jest to działanie swoiste dla MG. Wyjątek stanowią pacjenci z MuSK-MG, u których częsta jest nietolerancja inhibitorów acetylocholinesterazy. U niewielkiego odsetka pacjentów z MG ze względu na nasilone objawy

Wytyczne	Treść
	cholinergiczne po bromku pirydostygminy, preferowanym lekiem objawowym jest chlorek ambenonium. <u>Leczenie immunosupresyjne</u> W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu konieczne jest rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Oczywistym wskazaniem jest także przełom miasteniczny lub zagrażający przełom miasteniczny - wystąpienie stanu bezpośredniego zagrożenia życia jest wskazaniem do wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego (IS) lub jego intensyfikacji poprzez zwiększenie dawki stosowanych już leków lub modyfikację schematu leczenia. Względny wskazaniem do immunosupresji jest utrzymywanie się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia mimo leczenia (osoby dorosłej) dawką 4-5 tabl./dz. leku antycholinesterazowego. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Jeżeli GKS są przeciwwskazane, nie dają satysfakcjonującej poprawy albo próby zmniejszania ich dawki wiążą się z nawrotem objawów, rozważyć należy możliwość leczenia przewlekłego innymi niż GKS lekami immunosupresyjnymi. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość stwierdzone u chorego z MG. Najczęściej lek immunosupresyjny podaje się w połączeniu z GKS w małej dawce. Monoterapia lekami immunosupresyjnymi innymi niż GKS jest uzasadniona, gdy pacjent ma bezwzględne przeciwwskazania do GKS lub nie wyraża zgody na leczenie GKS. Należy jednak podkreślić, że inne niż GKS leki immunosupresyjne osiągają skuteczność dopiero po 6-12 miesiącach kuracji, a GKS pozwalają na uzyskanie poprawy znacznie wcześniej, zwykle już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Najczęściej stosowanym w leczeniu MG lekiem immunosupresyjnym jest azatiopryna, zazwyczaj jako terapia dodana do GKS. Innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MG są metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid i takrolimus. <u>Leczenie operacyjne: tymektomia</u> Obecnie tymektomia zalecana jest u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania. U pacjentów z podejrzeniem grasiczaka (tzn. z onkologicznym wskazaniem do tymektomii), którzy mają duże nasilenie objawów MG przed operacją, konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIG). W miastonii bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIG. Obecność grasiczaka stanowi wskazanie do tymektomii niezależnie od nasilenia objawów (oczne lub uogólnione). Nie zaleca się obecnie tymektomii u pacjentów z miastenią oczną bez grasiczaka i w MuSK-MG. <u>Leczenie MuSK-MG</u> Chorzy z MuSK-MG często nie tolerują leków antycholinesterazowych - po przyjęciu leku nawet w niewielkiej dawce występują u nich objawy cholinergiczne. W związku z tym w MuSK-MG możliwe jest leczenie immunosupresyjne GKS stosowanymi w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego. W opinii niektórych ekspertów w leczeniu pogorszenia MuSK-MG PE są bardziej skuteczne niż IVIG. Ponieważ przeciwciała przeciw MuSK należą do klasy IgG4, obserwuje się dużą skuteczność leczenia MuSK-MG rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20. Rytuksymab stosowany może być wcześniej w przebiegu tej odmiany miastonii. <u>Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego</u> Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIG. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIG w dawce 2 g/kg mc. na kurację. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIG, ponadto poprawa może

Wytyczne	Treść
	pojawiać się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIG. Poprawa po cyklu PE lub IVIG utrzymuje się zazwyczaj przez 4-5 tygodni. W leczeniu PM lub zPM wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIG. Równocześnie rozpoczyna się lub eskaluje leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS w celu uzyskania odległej poprawy i zmniejszenia ryzyka ponownego PM. <u>Miastenia oczna</u> Uporczywe opadanie powiek nie reagujące na leki można korygować chirurgicznie (blefaroplastyka). W przypadku uporczywego dwojenia uzasadnione jest leczenie immunosupresyjne, zwykle GKS w niskiej dawce. <u>Miastenia dziecięca</u> Zasady dotyczące diagnostyki i leczenia miastonii dziecięcej są podobne jak u pacjentów dorosłych. Jednym z ważnych aspektów leczenia dziecka z MG jest dążenie do uzyskania stabilnej poprawy przy równoczesnym maksymalnym ograniczeniu działań niepożądanych leków IS i przewlekłej sterydoterapii. <u>Szczepienia</u> Chorzy na MG powinni być szczepieni szczepionkami uwzględnionymi w programie szczepień obowiązkowych. Ponadto zaleca się sezonowe szczepienie przeciw grypie oraz inne szczepienia wynikające z bieżącej sytuacji epidemiologicznej, np. szczepienie przeciw COVID-19.
Polska 2013 (Kostera-Pruszczyk 2013)	<u>Leczenie objawowe</u> Leczenie miastonii rozpoczyna się zawsze od doustnych leków o działaniu objawowym, należących do grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. U pacjentów, u których mimo podawania inhibitorów acetylocholinesterazy nie uzyskuje się satysfakcjonującej poprawy, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Inhibitory acetylocholinesterazy nie mają działania immunosupresyjnego. Mimo to mogą być jedynymi stosowanymi lekami, jeśli efekt ich działania jest zadowalający. Wystąpienie objawów cholinergiczych, takich jak bóle brzucha, skurcze jelit, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny czy drżenie mięśni, jest wskazaniem do zmniejszenia dobowej dawki leku. Uwaga! Pacjenci z MG z przeciwciałami przeciwko białku MuSK często wykazują niską tolerancję na leki z tej grupy i nawet po małych dawkach mogą się u nich rozwijać nasilone objawy cholinergicze. W MuSK-MG czasem nawet przy uogólnionych objawach o dużym nasileniu podaje się małe dawki inhibitorów acetylocholinesterazy lub rezygnuje z podawania leków z tej grupy, kontynuując wyłącznie leczenie immunosupresyjne. <u>Leczenie immunosupresyjne</u> Leczenie immunosupresyjne MG rozpoczyna się wtedy, gdy leki objawowe nie przynoszą zadowalającej poprawy. Prowadzi się je zawsze nie krócej niż przez 6 miesięcy, z reguły konieczne jest prowadzenie immunosupresji przez okres 1-2 lat, natomiast w MG o ciężkim przebiegu konieczne bywa leczenie przez całe życie pacjenta. Z tego powodu decyzja o rozpoczęciu immunosupresji powinna być przemyślana, akceptowana przez pacjenta. Leczenie należy prowadzić w sposób minimalizujący ewentualne działania niepożądane przewlekłej terapii. Dobór leków powinien uwzględniać indywidualne przeciwwskazania, możliwość monitorowania terapii (np. dostępność badania stężenia cyklosporyny). Glikokortykoidy to leki pierwszego wyboru w leczeniu immunosupresyjnym miastonii. Azatiopryna jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu MG. Leczenie azatiopryną rozpoczyna się u pacjentów z przeciwwskazaniami do przewlekłej terapii glikokortykoidami (np. cukrzyca, otyłość, osteoporoza), jak i wówczas, gdy występują trudności z redukcją dawki otrzymywanych przez pacjenta glikokortykoidów.

Wytyczne	Treść
	Ze względu na długi czas do osiągnięcia poprawy, azatiopryna rzadko stosowana jest w monoterapii. Azatiopryna i glikokortykoidy mogą prawdopodobnie zmniejszać ryzyko uogólnienia objawów ocznych MG Kolejnym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w MG jest cyklosporyna A. Zastosowanie jej w terapii dodanej pozwala na redukcję dawki przewlekłe podawanych glikokortykoidów. Cyklofosfamid jest lekiem stosowanym w leczeniu MG o ciężkim przebiegu, jeśli zawiodły inne leki immunosupresyjne. Rzadziej w leczeniu immunosupresyjnym MG stosowane są metotreksat i mykofenolan mofetilu. <u>Leczenie immunomodulujące</u> Leczenie immunomodulujące stosuje się u chorych w stanie zagrożenia życia (przełom miasteniczny) oraz jako przygotowanie do tymektomii u pacjentów z objawami opuszkowymi o znacznym nasileniu. Innym, rzadkim wskazaniem jest tak zwana terapia pomostowa, stosowana wówczas, gdy konieczne jest szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego pacjenta z ciężką postacią miastonii, u którego rozpoczyna się leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi, zanim leki te rozwiną swoje pełne działanie. W leczeniu immunomodulującym stosuje się preparaty podawanej dożylnie immunoglobuliny ludzkiej (IVIg) lub wymianę osocza - plazmaferezę (PE, plasma exchange). Leczenie immunomodulujące daje jedynie krótkotrwałą poprawę, utrzymującą się 4-6 tygodni. Nie jest zalecane do przewlekłego leczenia MG. Jeśli pacjent otrzymuje PE lub IVIg z powodu przełomu miastenicznego, równocześnie należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub zwiększyć dawkę tych leków. <u>Tymektomia i tymomektomia</u> Podejrzenie grasiczaka (thymoma) wysunięte na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego śródpiersia kwalifikuje pacjenta do leczenia operacyjnego ze wskazań onkologicznych. Usunięcie grasiczaka (tymomektomia) jest niezbędne bez względu na stopień nasilenia objawów, to jest zarówno u pacjentów z oczną, jak i uogólnioną postacią miastonii. Jeśli nasilenie objawów opuszkowych jest duże, pacjent może wymagać pilnego przygotowania do operacji PE lub podaniem IVIg. Redukuje to ryzyko niewydolności oddechowej po zabiegu operacyjnym. Tymektomia (usunięcie grasicy) zalecana jest jako „opcja terapeutyczna” u pacjentów z miastenią uogólnioną, szczególnie w MG o wczesnym początku (przed 50. rż.). W MG o późnym początku grasicca jest zwykle w zaniku. Zanikowa lub odpowiednia do wieku jest również grasicca u pacjentów z MG z przeciwciałami przeciwko MuSK; w tej grupie pacjentów kwestionowana jest zasadność operacji usunięcia grasicy. <u>Leczenie niefarmakologiczne</u> Sporadycznie występujące podwójne widzenie można łagodzić, zasłaniając okresowo jedno oko. Ta metoda postępowania jest preferowana szczególnie u pacjentów, którzy nie są już aktywni zawodowo, a niewielkie nasilenie objawów nie uzasadnia przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych. Zabiegi skracania powiek nie są zalecane w MG. <u>Szczepienia ochronne</u> Infekcje są jednym z istotnych czynników mogących powodować nasilenie objawów miastonii. Z tego powodu ochrona przed infekcjami jest ważnym elementem opieki. Uzasadnione jest szczepienie pacjentów przeciwko pneumokokom oraz sezonowe szczepienie przeciwko grypie. W razie indywidualnych przeciwwskazań, takich jak na przykład uczulenie na jeden ze składników szczepionki, możliwe jest tak zwane szczepienie kokonowe. Polega ono na zaszczepieniu osób z otoczenia pacjenta: rodziny, opiekunów, pracowników ochrony zdrowia. Oczywiście jest także zalecenie unikania dużych

Wytyczne	Treść
	skupisk ludzkich w okresie epidemii grypy. Skuteczność szczepień u leczonych immunosupresyjnie może być obniżona.
Gilhus 2024 (nordyckie)	<u>Leczenie objawowe</u> Inhibitory acetylocholinesterazy • Pirydostygmina w optymalnej dawce powinna być podawana jako leczenie objawowe pierwszego rzutu u większości chorych z MG. • Optymalna dawka może się różnić w zależności od potrzeb związanych z aktywnością i być dostosowywana przez chorego. Terbutalina i salbutamol mogą być stosowane jako leczenie objawowe adjuwantowe. <u>Leczenie immunosupresyjne</u> Leczenie standardowe • U chorych z obniżoną jakością życia lub upośledzeniem czynnościowym związanym z MG, pomimo optymalnego leczenia inhibitorem acetylocholinoesterazy, należy zaproponować immunoterapię. • Chorym z umiarkowaną do ciężkiej uogólnioną MG należy podawać duże dawki doustnych kortykosteroidów. U chorych z łagodną uogólnioną MG kortykosteroidy można alternatywnie podawać w mniejszych dawkach, zwykle z następującą stopniową eskalacją. • Chorym z uogólnioną MG należy podawać niesteroidowy lek immunosupresyjny w celu uzyskania lepszej odpowiedzi klinicznej i umożliwienia zmniejszenia dawki steroidu. • Azatiopryna jest zalecana jako niesteroidowy lek immunosupresyjny pierwszego wyboru. • Mykofenolan, metotreksat i takrolimus są zalecane jako leki immunosupresyjne drugiej linii. • Należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i niesteroidowych leków immunosupresyjnych po 1-2 latach u chorych w stabilnej remisji lub z minimalnymi objawami. Rytuksymab • Podanie rytuksymabu należy rozważyć jako lek immunosupresyjny pierwszego rzutu w przypadku nowo występującej choroby, jako alternatywę dla sterydów i azatiopryny. • Podanie rytuksymabu należy rozważyć chorych opornych na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w przypadku nowo występującej choroby. • Nie ma wyraźnych korzyści z pojedynczych dawek przekraczających 500 mg ani z powtarzanych dawek pulsacyjnych. • Należy rozważyć drugą dawkę po 6 miesiącach lub później, w zależności od odpowiedzi klinicznej. • Należy zmierzyć poziom IgG w surowicy przed każdym ponownym podaniem dawki. • Określenie poziomu komórek B może być wykorzystane jako narzędzie do indywidualizacji odstępów między dawkami. <u>Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn</u> • Stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia i zasad refundacji. • Ze względu na wysokie koszty leków inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane tylko dla trudnych w leczeniu chorych z ciężką postacią MG, którzy nie reagują na standardowe leczenie immunosupresyjne. • Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn działają szybko, mają udowodnione działanie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z selektywnym wpływem na układ odpornościowy. Jeśli koszty na to pozwalają i są akceptowalne, powinny być zalecane jako alternatywne leczenie drugiej linii.

Wytyczne	Treść
	- Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostrzeniach MG i przełomach miastenicznych. <u>Tymektomia</u> - W momencie diagnozy MG należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej lub rezonans magnetyczny w celu diagnozy grasiczaka. - Grasiczaki należy usuwać chirurgicznie ze względu na ryzyko miejscowej inwazji. - U chorych z niegrasiczakową, uogólnioną MG, przeciwciałami AChR i w wieku poniżej 50 lat tymektomie należy wykonać w ciągu 4 miesięcy od diagnozy. Chory powinien być w stabilnym stanie klinicznym. - U chorych z niegrasiczakową uogólnioną MG, przeciwciałami AChR i w wieku 50-65 lat należy rozważyć wczesną tymektomie, jeśli nie osiągnięto minimalnych objawów lub chory ma znaczne skutki uboczne leczenia. Należy wziąć pod uwagę wiek biologiczny, choroby współistniejące, preferencje chorego i inne indywidualne czynniki. - Zaleca się operację małoinwazyjną. Należy zwrócić szczególną uwagę na usunięcie całej tkanki grasicy. <u>Terapie nowe i eksperymentalne</u> - Żadna z wymienionych terapii nie ma solidnych dowodów na kliniczną korzyść w leczeniu MG. Mogą być rozważane tylko w wybranych, opornych na leczenie i bardzo ciężkich przypadkach MG z niezadowalającym efektem lub nietolerancją standardowych terapii. - Tocilizumab ma dobry profil tolerancji i może być rozważany w leczeniu opornej na leczenie MG z ciężkimi lub umiarkowanie ciężkimi objawami. - Kladrybina i inebilizumab mogą być rozważane w ciężkiej, opornej na leczenie MG. - Przeszczep komórek macierzystych jest zalecany tylko w przypadku najcięższej opornej na leczenie MG i tylko w ośrodkach o niskim wskaźniku powikłań. <u>Przełom miasteniczny</u> - Wczesne objawy przełomu miastenicznego powinny prowadzić do natychmiastowego przyjęcia na oddział intensywnej terapii. - Wymiana osocza i dożylnie podanie immunoglobuliny to główne metody leczenia zalecane w przypadku przełomu. Wybór powinien zostać dokonany na podstawie dostępności i indywidualnej oceny chorego. Po przełomie miastenicznym immunoterapię należy zazwyczaj zintensyfikować, zwiększając dawki leków i/lub podając dodatkowe leki.
De Blecker 2024 (Belgia)	Miastenia uogólniona: Reakcja na leczenie i kwalifikowalność do zaawansowanego leczenia w gMG różnią się w zależności od obecności grasiczaka, autoimmunologicznych przeciwciał związanych z MG i wieku zachorowania. <u>Obecność grasiczaka lub powiększenia grasicy</u> Jeśli grasiczak lub powiększenie grasicy zostaną wykryte za pomocą obrazowania, chirurgiczna resekcja grasicy (tymektomia) jest obowiązkowa i powinna zostać wykonana przez doświadczony zespół. W zależności od stanu klinicznego, wymiana osocza może być stosowana w celu poprawy osłabienia układu oddechowego przed operacją u pacjentów z dysfagią pokarmów stałych lub płynów, lub problemami z oddychaniem. Niecałkowicie wycięte grasiczaki należy dalej leczyć po operacji za pomocą interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego (radioterapia, chemioterapia) w oparciu o klasyfikację histologiczną. W przypadku hiperplazji niegrasiczej tymektomia jest zabiegiem elektywnym ze względu na duże opóźnienie w wystąpieniu efektu (do 3 lat) i powinna być wykonywana tylko wtedy, gdy pacjent jest klinicznie stabilny i uznaje się, że jest bezpieczny do poddania się zabiegowi powodującemu ból

Wytyczne	Treść
	pooperacyjny i czynniki mechaniczne, które ograniczają funkcje oddechowe. Aktualne dane potwierdzają, że tymektomia jest skuteczna nawet wtedy, gdy wykonuje się ją wiele lat po wystąpieniu choroby. AChR+ MG (patrz Ryc. 2) Terapią pierwszego wyboru dla dorosłych chorych z AChR+ gMG jest pirydostygmina. Chorzy z AChR + mają 90% szans a priori na pozytywny wpływ pirydostygminy na objawy choroby. U chorych z AChR + bez grasiczaka, w wieku 18-50 lat, tymektomie należy rozważyć najlepiej w ciągu pierwszych pięciu lat od wystąpienia choroby, aby poprawić wyniki kliniczne i zminimalizować długoterminową ekspozycję na farmakoterapię. Limit wieku ustalono na podstawie badań obejmujących pacjentów w wieku 18-60 lat, jednak wyniki nie potwierdzają zasadności tymektomii w podgrupie pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Jeśli objawy choroby u chorych z AChR + gMG nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci ci kwalifikują się do leczenia uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorami dopełniacza C5 (np. eculizumab). W Belgii przepisywanie dwóch ostatnich klas leków jest ograniczone do neurologów współpracujących z ośrodkiem referencyjnym chorób nerwowo-mięśniowych i chorych spełniających kryteria refundacji. Wybór leczenia będzie zależał od chorób współistniejących chorego, czasu do wystąpienia działania i profilu działań niepożądanych leku. Dane porównawcze nie są jeszcze dostępne. MuSK+ MG Chociaż odpowiedź na leczenie pirydostygminą u chorych z MuSK+ gMG jest słaba i często lek ten wywołuje zdarzenia niepożądane, pirydostygmina jest nadal uważana za lek pierwszego wyboru. Ze względu na słabą odpowiedź, należy rozważyć dodanie leczenia immunosupresyjnego na wczesnym etapie przebiegu choroby. W przypadku przynajmniej częściowej odpowiedzi na kortykosteroidy, niesteroidowe leki immunosupresyjne należy dodać do leczenia kortykosteroidami. Jeśli jednak chory nie reaguje na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć deplecję komórek B (np. rytuksymab) na wczesnym etapie. Plazmafereza może być rozważana jako terapia pomostowa u chorych z ciężkimi objawami opuszkowymi. Tymektomia nie jest wskazana. Trwają badania kliniczne u chorych z MuSK + gMG, badające wpływ zaawansowanych terapii, takich jak inhibitory FcRn.
GNS 2024 (Niemcy)	Terapia musi opierać się na wieku, patologii grasicy, statusie Ab (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni, jak również seronegatywny MG) i aktywności choroby (silne porozumienie). <u>Leczenie objawowe</u> W leczeniu objawowym MG należy stosować inhibitory acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminę. Pirydostygminę należy stosować w leczeniu objawowym wszystkich postaci MG, w postaci o natychmiastowym i/lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od ciężkości choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych oraz indywidualnych dawek terapeutycznych sięgających do 720 mg. Dawki powyżej 720 mg p.o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dawkę dostosowaną do masy ciała (silne porozumienie). U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy (silne porozumienie). <u>Leczenie łagodnej/umiarkowanej postaci MG</u> Doustny GKS należy stosować w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do (wysokie) aktywnych gMG/jMG i oMG jako podstawowy lek immunoterapeutyczny w dawce odpowiedniej do ciężkości choroby przez możliwie najkrótszy okres czasu i biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silne porozumienie). Dla AChR-Ab-dodatniej, LRP4-Ab-dodatniej i seronegatywnej gMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności oprócz leczenia objawowego należy

Wytyczne	Treść
	rozważyć glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+/- tymektomia) jako terapię pierwszego wyboru. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus lub metotreksat jako leki drugiego wyboru w przypadku gMG (stosować w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji, przeciwwskazań) (silne porozumienie). Oprócz leczenia objawowego, glikokortykosteroidy +/- azatioprynę należy stosować jako terapię modyfikującą przebieg choroby w przypadku miastonii ocznej. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu, metotreksat, takrolimus i cyklosporynę (silne porozumienie). <u>Intensyfikacja terapii</u> Leczenie objawowe (wysoce) aktywnej, w tym odpornej na leczenie MG, powinno być uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby: • W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab¹, rawulizumab¹, zilukoplan¹) lub modulatory FcRn (efgartigimod^{2,3}, rozanoliksyzumab^{2,4}) ± tymektomię (silne porozumienie). • W przypadku MG ze statusem LRP4-Ab-dodatnim⁵ lub seronegatywnym⁵ można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn +/- tymektomię (silne porozumienie). • W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego⁶ lub seronegatywnego⁶, zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie ± tymektomia można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby (silne porozumienie). Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza (silne porozumienie). Lekami drugiego wyboru powinny być IVIg i plazmafereza/immunoabsorpcja. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AH SCT), bortezomib i cyklofosfamid (silne porozumienie). ¹ Ekulizumab jest zatwierdzony wyłącznie w leczeniu odpornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporaźnej AChR+, natomiast rawulizumab i zilukoplan są zatwierdzone jako terapie dodatkowe do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG AChR+. ² Efgartigimod i rozanoliksyzumab nie są zarejestrowane w Szwajcarii. ³ Efgartigimod został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG AChR Ab+. ⁴ Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG z dodatnim wynikiem AChR-Ab i MuSK-Ab. ⁵ Ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan, efgartigimod i rozanoliksyzumab są niezarejestrowane w przypadku statusu LRP4 Ab-dodatniego lub seronegatywnego. ⁶ Rytuksymab jest niezarejestrowany w leczeniu miastonii, zarówno w przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego. <u>Leczenie przełomu miastenicznego i zaostrzeń MG</u> W przypadku zbliżającego się i oczywistego przełomu miastenicznego należy szybko przyjąć pacjenta i zapewnić leczenie na oddziale monitorującym lub oddziale intensywnej terapii posiadającym doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. W tej sytuacji należy zastosować IVIg lub plazmaferezę/immunoabsorpcję (silne porozumienie). <u>Leczenie postaci specyficznych dla przeciwciał</u> W przypadku miastonii MuSK-Ab-dodatniej o łagodnej/umiarkowanej aktywności leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE-I) musi być uzupełnione GKS ± AZA jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby. Rytuksymab* lub rozanoliksyzumab** należy stosować u

Wytyczne	Treść
	pacjentów z (wysokie) aktywnym przebiegiem (w tym opornymi na leczenie). Należy wybrać terapię drugiego wyboru analogicznie do MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab (silne porozumienie). * W tym wskazaniu rytuksymab nie jest zarejestrowany (off-label). ** Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG MuSK-Ab+ i AChR-Ab+. <u>Tymektomia</u> (a) U pacjentów z uogólnioną MG AChR-Ab-dodatnią w wieku od 18 do 65 lat tymektomię (przeziostkową lub minimalnie inwazyjną) należy wykonać jak najwcześniej w ciągu 2 lat i nie później niż 5 lat od potwierdzenia rozpoznania. (b) Tymektomię można także rozważyć w przypadku seronegatywnej postaci uogólnionej MG i LRP4-Ab-dodatniej uogólnionej MG z wysoką aktywnością choroby w ciągu pierwszych 2 lat choroby, jeśli to możliwe. (c) Pacjentom z uogólnioną MG MuSK-Ab-dodatnią nie wolno wykonywać tymektomii. (d) Tymektomię można również rozważyć w przypadku uogólnionej AChR-Ab-dodatniej dziecięcej MG, a decyzję podejmuje się indywidualnie (silne porozumienie). <u>Tymektomia w przypadku grasiczaka</u> (a) Każdy pacjent z MG musi zostać zbadany pod kątem obecności grasiczaka. Grasiczaki należy usunąć chirurgicznie w każdym wieku, niezależnie od nasilenia miastonii. W wyjątkowych przypadkach, w zależności od wyników badań obrazowych, należy zastosować kompleksowe leczenie w postaci chemioterapii neoadjuwantowej lub radiochemioterapii. W zależności od wyniku badania histopatologicznego należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną. (b) Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do operacji i podejrzewa się grasiczaka, należy wykonać biopsję i w razie potrzeby zastosować leczenie zachowawcze (najczęściej radioterapię). (c) W zależności od przedoperacyjnego stopnia zaawansowania i doświadczenia chirurga, oprócz technik chirurgicznych przeziostkowych można rozważyć małoinwazyjne techniki chirurgiczne. (d) Nawet u dzieci i młodzieży grasiczaka - mimo że występuje rzadko - należy wykluczyć na podstawie morfologii obrazu (silne porozumienie).
MGFA 2021 (USA)	<u>Tymektomia</u> 1.a. U pacjentów w wieku 18-50 lat z uogólnioną MG bez grasiczaka z AChR-Ab+ należy rozważyć tymektomię na wczesnym etapie choroby, aby poprawić wyniki kliniczne i zminimalizować wymagania dotyczące immunoterapii oraz konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (mediana 9, zakres 2-9). b. Należy zdecydowanie rozważyć tymektomię u pacjentów z uogólnioną MG AChR-Ab+, jeśli nie odpowiadają oni na wstępną odpowiednią próbę immunoterapii lub występują u nich nietolerowane działania niepożądane tej terapii (mediana 9, zakres 5-9). 2. Tymektomia w przypadku MG jest zabiegiem planowym i powinna być wykonywana, gdy stan pacjenta jest stabilny i można go uznać za bezpieczny do poddania się zabiegowi, w przypadku którego ból pooperacyjny i czynniki mechaniczne mogą ograniczać czynność oddechową (mediana 9, zakres 8-9). 3. Coraz częściej w doświadczonych ośrodkach wykonuje się endoskopowe i zrobotyzowane podejście do tymektomii, a ich bezpieczeństwo jest udokumentowane. Dane z randomizowanych, kontrolowanych badań porównawczych nie są dostępne. Na podstawie porównań między badaniami wydaje się, że mniej inwazyjne metody tymektomii dają podobne wyniki, jak bardziej agresywne metody (mediana 9, zakres 4-9). 4. Tymektomię można rozważyć u pacjentów z uogólnionym MG bez wykrywalnego AChR-Ab, jeśli nie odpowiadają oni odpowiednio na terapię immunosupresyjną (IS) lub chcą uniknąć/zminimalizować nietolerowane działania

Wytyczne	Treść
	niepożądane terapii immunosupresyjnej (IS). Aktualne dowody nie potwierdzają wskazań do tymektomii u pacjentów z MuSK, białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości, lub przeciwciałami agryny (mediana 9, zakres 6-9). <u>Miastenia oczna</u> 1. Oftalmoparezę lub opadanie powiek w ocznej MG, które nie reagują na inhibitory antycholinesterazy, należy leczyć lekami immunosupresyjnymi, jeśli objawy ograniczają czynnościowo lub są dla pacjenta uciążliwe (mediana 9, zakres 7-9). 2. W przypadku ocznej MG jako początkowy lek IS należy zastosować kortykosteroidy. Leki IS oszczędzające steroidy mogą być potrzebne, gdy same kortykosteroidy są nieskuteczne, przeciwwskazane lub nietolerowane (mediana 9, zakres 6-9). 3. Dane z pojedynczego małego badania RCT sugerują, że kortykosteroidy w małych dawkach mogą być skuteczne w leczeniu ocznej MG i mogą pozwalać uniknąć działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów w dużych dawkach (mediana 9, zakres 4-9). 4. Pacjentom z AChR-Ab+ z oczną MG, którzy nie reagują odpowiednio na inhibitory acetylocholinoesterazy i którzy albo wolą nie stosować terapii IS, albo mają przeciwwskazania lub są oporni na leki IS, można zaproponować tymektomię (mediana 8, zakres 5-9). <u>Rytuksymab</u> 1. Rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z MuSK-Ab+ MG, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca (mediana 9, zakres 4-9). 2. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie AChR-Ab+ MG jest niepewna. Jest to opcja terapeutyczna u chorych po nieskuteczności lub w przypadku braku tolerancji innych leków immunosupresyjnych (mediana 8, zakres 4-9). <u>Metotreksat</u> 1. Pomimo braku dowodów z badań randomizowanych, doustny metotreksat można rozważyć jako lek ograniczający stosowanie steroidów u pacjentów z uogólnioną MG, którzy nie tolerowali innych leków ograniczających stosowanie steroidów lub nie reagowali na nie, co jest lepiej poparte danymi z badań RCT (mediana 9, zakres 5-9). <u>Ekulizumab</u> 1. W leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie postaci MG uogólnionej AChR-Ab+ należy rozważyć stosowanie ekulizumabu (mediana 9, zakres 2-9). 2. Rola ekulizumabu w leczeniu MG prawdopodobnie będzie ewoluować w czasie. Do czasu udostępnienia dalszych danych umożliwiających porównanie kosztów i skuteczności z innymi metodami leczenia, należy rozważyć stosowanie ekulizumabu, jeśli próby stosowania innych immunoterapii nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w osiąganiu celów terapeutycznych (mediana 9, zakres 5-9). 3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przestrzegać zaleceń <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> lub innych lokalnych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (mediana 9, zakres 8-9). 4. Przyszłe badania powinny obejmować ocenę czasu trwania terapii ekulizumabem niezbędnego do osiągnięcia i utrzymania celów leczenia, jej skuteczności w innych populacjach MG (MG z grasiczakiem i seronegatywnej MG) oraz w innych stadiach choroby (przełomy MG, zaostrzenia i wczesne leczenie AChR-Ab+ MG, która nie jest oporna na leczenie) (mediana 8, zakres 4-9). <u>Inhibitory punktów kontrolnych (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors, ICI</i>)</u> 1. Z pacjentami kwalifikującymi się do ICI należy omówić ryzyko wystąpienia MG i innych chorób neurologicznych o podłożu immunologicznym (mediana 9, zakres 5-9).

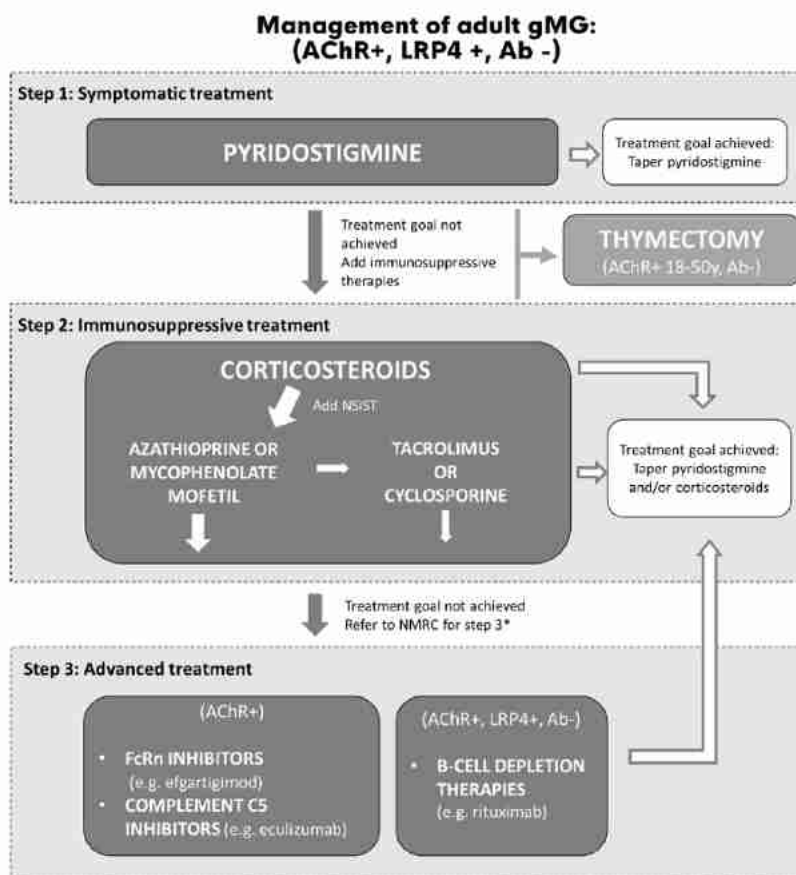
Wytyczne	Treść
	2. W chwili obecnej nie ma dowodów potwierdzających lub zaprzeczających użyteczności oznaczania przeciwciał AChR u pacjentów bez MG przed rozpoczęciem ICI (mediana 8, zakres 7-9). 3. MG związana z ICI ma na ogół ciężki przebieg i często występują kryzysy oddechowe (mediana 8, zakres 5-9). 4. Istniejąca wcześniej MG nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania ICI, przynajmniej u pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą (status minimalnej manifestacji choroby lub lepszy). Jednakże u tych pacjentów: - Rozsądne może być unikanie terapii skojarzonej (anty-CTLA-4 i przeciwciała monoklonalne anty-PD-1/PD-L1), biorąc pod uwagę większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. - Obowiązkowe jest ścisłe monitorowanie kliniczne, szczególnie czynności układu oddechowego i opuszkowego. - Chociaż odpowiedź terapeutyczna na ICI wydaje się mniej zadowalająca u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, leczenie MG należy kontynuować, a nawet można je wznowić u pacjentów, u których MG jest w remisji przed leczeniem ICI (mediana 8, zakres 5-9). 5. U pacjentów, u których podczas stosowania ICI rozwinię się jawna MG, może być konieczne wczesne, agresywne leczenie dużymi dawkami steroidów w połączeniu z wymianą osocza lub IVIG. O decyzji o wycofaniu ICI decyduje stan onkologiczny (mediana 8, zakres 7-9). 9-punktowa skala oceny: 1-3 - niewłaściwe, 4-6 - niepewne, 7-9 - właściwe
MGFA 2016 (USA)	<u>Leczenie objawowe i immunosupresyjne miastonii</u> 1. U większości pacjentów z MG pirydostygmina powinna być częścią początkowego leczenia. Dawkę pirydostygminy należy dostosować w razie potrzeby w zależności od objawów. Możliwość odstawienia pirydostygminy może wskazywać, że pacjent osiągnął cele leczenia i może decydować o stopniowym zmniejszeniu dawek innych terapii. U wszystkich pacjentów z MG, którzy nie osiągnęli celów leczenia po odpowiedniej próbie pirydostygminy, należy stosować kortykosteroidy lub terapię IS. 2. Niesteroidowy lek IS należy stosować samodzielnie, jeśli kortykosteroidy są przeciwwskazane lub niewskazane. Niesteroidowy lek IS należy początkowo stosować w połączeniu z kortykosteroidami, gdy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych steroidów jest duże ze względu na choroby współistniejące. Do kortykosteroidów należy dodać niesteroidowy lek IS, gdy: A. Występują działania niepożądane sterydów, uznane przez pacjenta lub lekarza prowadzącego za istotne; B. Odpowiedź na leczenie kortykosteroidami jest niewystarczająca; lub C. Nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidów ze względu na nawrót objawów. 3. Do niesteroidowych leków IS, które można stosować w MG, zalicza się azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus. Przy wyborze spośród tych leków należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: A. W praktyce istnieje duże zróżnicowanie w zakresie wyboru terapii IS, ponieważ istnieje niewiele literatury porównującej je. B. Konsensus ekspertów i niektóre dowody z RCT potwierdzają stosowanie azatiopryny jako leku IS pierwszego rzutu w MG. C. Dowody z RCT potwierdzają stosowanie cyklosporyny w leczeniu MG, ale potencjalne poważne działania niepożądane i interakcje lekowe ograniczają jej stosowanie. D. Chociaż dostępne dowody z RCT nie potwierdzają stosowania mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w MG, oba są szeroko stosowane, a jeden lub oba są zalecane w kilku krajowych wytycznych dotyczących leczenia MG.

Wytyczne	Treść
	4. Pacjentów z oporną na leczenie MG należy skierować do lekarza lub ośrodka posiadającego wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia MG. Oprócz wspomnianych wcześniej terapii IS, w opornej na leczenie MG mogą również być stosowane następujące terapie: A. Przewlekła IVIg i przewlekła plazmafereza; B. Cyklofosfamid; C. Rytuksymab, dla którego gromadzone są dowody skuteczności, ale w sprawie którego nie udało się osiągnąć formalnego konsensusu. 6. Należy monitorować pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych i powikłań związanych ze stosowaniem leków IS. Należy rozważyć zmianę leku na alternatywny lek IS, jeżeli działania niepożądane i powikłania są istotne z medycznego punktu widzenia lub stwarzają nadmierne trudności dla pacjenta. <u>Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg) i plazmafereza (PLEX)</u> 1. PLEX i IVIg są odpowiednio stosowane w krótkotrwałym leczeniu pacjentów z MG z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak niewydolność oddechowa lub dysfagia, w przygotowaniu do operacji u pacjentów ze znaczną dysfunkcją opuszkową gdy konieczna jest szybka odpowiedź na leczenie, gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne i przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów, jeśli zostanie to uznane za konieczne, aby zapobiec lub zminimalizować zaostrzenia. 2. Wybór pomiędzy PLEX a IVIg zależy od indywidualnych cech pacjenta (np. PLEX nie może być stosowany u pacjentów z sepsą, a IVIg nie może być stosowany w niewydolności nerek) oraz od dostępności każdego z nich. 3. IVIg i PLEX są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej MG. 4. Skuteczność IVIg jest mniej pewna w przypadku łagodniejszej MG lub ocznej MG. 5. PLEX może być skuteczniejszy niż IVIg w MuSK MG. 6. Można rozważyć zastosowanie IVIg w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z oporną na leczenie MG lub u tych, u których leki IS są względnie przeciwwskazane. <u>Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego</u> 1. Zagrażający przełom miasteniczny wymaga przyjęcia do szpitala i ścisłej obserwacji czynności układu oddechowego i opuszkowego, z możliwością przeniesienia na oddział intensywnej terapii, jeśli rozwinię się do jawnego przełomu. Przełom miasteniczny wymaga przyjęcia na oddział intensywnej terapii lub oddział intensywnej terapii w celu monitorowania lub leczenia niewydolności oddechowej i dysfunkcji opuszkowej. 2. PLEX i IVIg stosuje się w krótkotrwałym leczeniu w przypadku zbliżającego się i jawnego przełomu miastenicznego oraz u pacjentów ze znaczną dysfunkcją układu oddechowego lub opuszkowego. Aby uzyskać trwałą odpowiedź kliniczną, często jednocześnie rozpoczyna się leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami IS. (Ponieważ kortykosteroidy mogą powodować przejściowe pogorszenie osłabienia miastenicznego, przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów wskazane może być odczekanie kilku dni, aż PLEX lub IVIg będą miały korzystny wpływ). 3. Chociaż badania kliniczne sugerują, że IVIg i PLEX są równie skuteczne w leczeniu zbliżającego się lub oczywistego przełomu miastenicznego, konsensus ekspertów sugeruje, że PLEX jest skuteczniejszy i działa szybciej. Wybór pomiędzy obiema terapiami zależy od chorób współistniejących pacjenta (np. PLEX nie może być stosowany w leczeniu sepsy, a IVIg jest przeciwwskazany w stanach nadkrzepliwości, niewydolności nerek lub nadwrażliwości na immunoglobuliny) i innych czynników, w tym dostępności. Przy podejmowaniu decyzji należy również wziąć pod uwagę większe ryzyko powikłań hemodynamicznych i związanych z dostępem żylnym w przypadku PLEX (wiele

Wytyczne	Treść
	powikłań PLEX ma związek z drogą dostępu i można je zminimalizować, stosując dostęp do żył obwodowych, a nie centralnych).
ABN 2015 (Wielka Brytania)	<u>Leczenie uogólnionej miastonii*</u> Rozpoczęcie leczenia uogólnionej miastonii 1. Rozpocząć podawanie pirydostygminy. 2. U chorych z obecnością przeciwciał anty-AChR i w wieku poniżej 45 lat należy rozważyć tymektomię.** 3. Jeżeli pomimo pirydostygminy występują objawy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem (zwykle podawanym co drugi dzień).*** 4. Jeśli po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5-10 mg/dobę (lub 15-20 mg co drugi dzień) lub większej wystąpi nawrót, należy zastosować immunosupresję.^ Immunosupresję można także zastosować u pacjentów, u których występują działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów w przypadku stosowania niskich dawek prednizolonu.^ Dożylne podanie immunoglobulin w przypadku ciężkich objawów opuszkowych lub oddechowych^^ ▸ 1-2 g/kg to dawka całkowita. ▸ Można podawać w dawce 0,5 g/dzień przez 2 dni lub 0,4 g/dzień przez 5 dni (zgodnie z lokalną praktyką).# ▸ Jeżeli objawy utrzymują się pomimo stosowania dożylnej immunoglobuliny, należy zasięgnąć opinii specjalisty, czy zastosować drugą dawkę dożylnej immunoglobuliny, czy też zastosować plazmaferezę.## * Niewiele jest dowodów potwierdzających zalecane schematy dawkowania pirydostygminy i prednizolonu i nie przeprowadzono badań porównujących poszczególne schematy leczenia. Niniejsze wytyczne opierają się na praktyce ekspertów w tej dziedzinie. Nacisk kładziony jest na określenie optymalnej dawki dla każdego pacjenta. Niedostateczne leczenie, zwłaszcza kortykosteroidami, jest najczęstszą przyczyną utrzymujących się objawów. ** Wielu ekspertów rozważa tymektomię, zwłaszcza mniej urazową i minimalizującą blizny tymektomię torakoskopową wspomaganą wideo u młodej osoby z seropozytywną uogólnioną miastenią. Tymektomia wydaje się najskuteczniejsza, jeśli zostanie przeprowadzona wcześniej, 2 lata od wystąpienia objawów. *** Uważa się, że schemat leczenia co drugi dzień zmniejsza skutki uboczne. U niektórych pacjentów, na przykład chorych na cukrzycę, wskazane może być codzienne podawanie kortykosteroidów. ^ Zasadniczo, poza wyjątkowymi okolicznościami, immunosupresji nie rozpoczyna się inaczej niż po nawrocie choroby wywołanym odstawieniem kortykosteroidów. U niektórych pacjentów ze złożonymi problemami zdrowotnymi większe dawki kortykosteroidów mogą być lepsze niż immunosupresja i odwrotnie. Azatiopryna jest lekiem pierwszej linii. Mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna i rytuksymab odgrywają rolę w leczeniu miastonii słabo reagującej na leczenie, gdy azatiopryna okazała się nieskuteczna lub pacjent nie może jej tolerować. ^^ Niemożliwe jest podanie bezwzględnych wytycznych dotyczących minimalnego zapotrzebowania na kortykosteroidy. U niektórych pacjentów nawet małe dawki sterydów powodują działania niepożądane i można ich leczyć immunosupresją. Mogą istnieć uzasadnione powody, dla których inni pacjenci są leczeni nieco wyższą niż zalecana dawką prednizolonu zamiast leczeniem immunosupresyjnym. Wyjątki należy omówić ze specjalistą ds. miastonii. ^^^ W przypadku występowania wyłącznie objawów ze strony kończyn, w pierwszej kolejności należy zastosować kortykosteroidy. Efekty leczenia mogą pojawiać się powoli i w tym czasie stan pacjenta może się nadal pogarszać. Nie należy tego mylić z pogorszeniem stanu zdrowia wywołanym stosowaniem

Wytyczne	Treść
	kortykosteroidów. Dożylna immunoglobulina powoduje rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane i nie powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z miastenią. Kortykosteroidy są podstawową metodą leczenia umiarkowanej lub ciężkiej miastonii. Uwaga: czas działania dożylnej immunoglobuliny wynosi 3-4 tygodnie, po czym stabilny stan pacjenta może się pogorszyć, jeśli nie zostanie ustalona skuteczna dawka kortykosteroidów. # Dożylna immunoglobulina zwiększa lepkość krwi. Pacjentom ze stwierdzoną chorobą zarostową naczyń można podawać ten lek przez większą liczbę dni. Ostrożne nawodnienie może być rozsądnym środkiem ostrożności. ## Preferowana jest dożylna immunoglobulina jako metodę leczenia z wyboru, ponieważ często jest ona łatwiejsza i szybsza do podania. Wymiana osocza może być lepsza, jeśli istnieją specyficzne czynniki ryzyka stosowania immunoglobulin (skłonność do zakrzepów, niestabilna dławica piersiowa, niedawny udar, niedobór IgA itp.).

Ryc. 2. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii AChR+, LRP4+ i Ab- wg wytycznych belgijskich (De Blecker 2024).



Ryc. 3. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii wg *German Neurological Society* (GNS 2024).

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert			
		AChR-Ak positiv ^a		MuSK-Ak positiv	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
	- Glukokortikoide^a und/oder - Azathioprin - Mycophenolat-Mofetil^a - Ciclosporin A - Methotrexat	- Glukokortikoide^a und/oder - Azathioprin - Thymektomie^b	- Glukokortikoide^a und/oder - Mycophenolat-Mofetil^a - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus	- Glukokortikoide^a und/oder - Azathioprin	- Glukokortikoide^a und/oder - Mycophenolat-Mofetil^a - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus
	Korrektur-OP	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
		- Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^a, Ravulizumab^a, Zilucoplan^a) - FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^a, Rozanolixizumab^a) - CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) - Thymektomie^b	- IVIg^d - Plasmapherese/Immunadsorption - AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^b	- FcRn-Modulator (Rozanolixizumab^a) - CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)	- IVIg^d - Plasmapherese/Immunadsorption - AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^b
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	- IVIg^d - Plasmapherese/Immunadsorption - Steroidpulstherapie^a			

#: (Wysoce) aktywną uogólnioną postać MG (w tym MG oporna na leczenie) można zdefiniować jako:

- umiarkowany/wysoki wynik MGFA ($\geq$ MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa recesywne ciężkie zaostrzenia/przełomy miasteniczne wymagające interwencji terapeutycznej (IVIg, plazmafereza i immunoadsorcpcja) w ciągu 1 roku od pierwszej diagnozy i pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego

lub

- utrzymujące się objawy istotne dla życia codziennego ($\geq$ MGFA IIa) i jedno ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu ostatnich 12 miesięcy pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego

lub

- uporczywe objawy istotne dla życia codziennego ($\geq$ MGFA IIa) obecne w MG o łagodnym/umiarkowanym przebiegu choroby pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego przez ponad 2 lata.

Uwaga: Ciężkość choroby ocenia się według klasyfikacji MGFA. Jednakże zastosowany tutaj status MGFA uwzględnia jedynie stopień ciężkości w momencie oceny klinicznej, a nie najwyższy wynik kiedykolwiek oceniony w przebiegu choroby.

‡: Seronegatywne MG i MG z dodatnim wynikiem przeciwciał LRP4 są na ogół leczone jak MG AChR-Ab+.

Kursywą: terapie *off-label*

(a). Steroidy nie są wskazane w leczeniu długotrwałym (przynajmniej powyżej progu Cushinga); Strategie oszczędzające steroidy należy zastosować na wczesnym etapie.

(b). Należy wziąć pod uwagę wiek (zwykle 18-65 lat) i czas trwania choroby (zwykle < 5 lat); obowiązkowe w przypadku podejrzenia grasiczaka.

(c). Stosowanie MMF poza wskazaniami rejestracyjnymi jest w Niemczech refundowane jako leczenie drugiego wyboru.

(d). Eculizumab jest zarejestrowany do leczenia opornej na leczenie uogólnionej MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab, rawulizumab i zilucoplan zostały zatwierdzone jako terapie dodatkowe w przypadku uogólnionej MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab.

(e). Efgartigimod został zatwierdzony jako leczenie uzupełniające uogólnionej MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab. Rozanolixyzumab został zatwierdzony jako terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim AChR-ab lub przeciwciał anty-MuSK.

(f). IVIG jest refundowana we wskazaniu off-label w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastenicznych; W wyjątkowych przypadkach zamiast IVIG można stosować immunoglobulinę podawaną podskórnie, nierefundowaną w Niemczech.

(g). *Steroid dip.*

(h). Uzasadnione w ramach *expanded access/compassionated use*.

Ab, przeciwciało; AChR, receptor acetylocholiny; gMG, uogólniona MG; MG, miastenia; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; LRP4, lipoprotein-related protein 4; MMF, mykofenolan mofetylu; SCIG, podskórne Ig.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w osobnym dokumencie (BIA Zilbrysq).

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest zilukoplan (Zilbrysq®, UCB Pharma) w leczeniu uogólnionej miastonii.

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zilukoplanu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zilbrysq® (ChPL Zilbrysq), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA). Uwzględniono jedynie prezentacje uwzględnione we wniosku refundacyjnym.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	• Zilbrysq 16,6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 16,6 mg zilukoplanu w 0,416 ml (40 mg/ml); • Zilbrysq 23 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 23 mg zilukoplanu w 0,574 ml (40 mg/ml); • Zilbrysq 32,4 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 32,4 mg zilukoplanu w 0,810 ml (40 mg/ml). <u>Postać farmaceutyczna</u> Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący i bezbarwny, bez widocznych cząstek stałych. pH i osmolalność roztworu wynoszą odpowiednio około 7,0 i 300 mOsm/kg. Produkt dostępny w następujących opakowaniach: • 7 ampułko-strzykawek, 16,6 mg, EU/1/23/1764/001; • 28 (4 x 7) ampułko-strzykawek(opakowanie zbiorcze), 16,6 mg, EU/1/23/1764/002; • 7 ampułko-strzykawek, 23,0 mg, EU/1/23/1764/003; • 28 (4 x 7) ampułko-strzykawek(opakowanie zbiorcze), 23,0 mg, EU/1/23/1764/004; • 7 ampułko-strzykawek, 32,4 mg, EU/1/23/1764/005; • 28 (4 x 7) ampułko-strzykawek(opakowanie zbiorcze), 32,4 mg, EU/1/23/1764/006.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L04AJ06. Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza.
Substancja czynna	Zilukoplan
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Zilbrysq jest wskazany do stosowania w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR).

Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Zilbrysq jest wskazany do stosowania w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
Dawkowanie (we wnioskowanym wskazaniu)	Zalecaną dawkę należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Dawkowanie przedstawiono w Tab. 6. Zilukoplanu nie badano u pacjentów z miastenią uogólnioną klasy V według kryteriów Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Dawkowanie w przypadku szczególnie zawężonych grup pacjentów opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Zilbrysq (ChPL Zilbrysq).
Sposób podawania	Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia obejmują przednią część uda, brzuch i tylną część ramienia. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, posiniaczona albo stwardniała. Produkt leczniczy Zilbrysq jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta i (lub) inną osobę, która została odpowiednio przeszkolona w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych, i zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami podanymi w instrukcji użycia na końcu ulotki dla pacjenta.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. <i>Membrane Attack Complex</i>) w przypadku powstania składnika C5b.

Tab. 5. Całkowita dawka dobową według zakresu masy ciała.

Masa ciała	Dawka*	Liczba ampułko-strzykawk według koloru
< 56 kg	16,6 mg	1 (RUBINOWO-CZERWONA)
≥ 56 do < 77 kg	23 mg	1 (POMARAŃCZOWA)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (CIEMNONIEBIESKA)

* Zalecana dawka odpowiada około 0,3 mg/kg mc.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 grudnia 2023 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1764/001-006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Zilbrysq jest wskazany do stosowania w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*.

3.1.3 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym 32 uczestników otrzymywało dawki (stanowiące w przybliżeniu dwukrotność zalecanej dawki 0,6 mg/kg mc.), podawane podskórnie przez maksymalnie 7 dni, dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem bezpieczeństwa zalecanej dawki.

W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wszelkich działań niepożądanych i niezwłoczne podjęcie odpowiednich działań wspomagających.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia [zasinienie (13,9%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (7,0%)] i zakażenia górnych dróg oddechowych [zapalenie nosogardzieli (5,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,5%) i zapalenie zatok (3,5%)].

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane z połączonych badań prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n=115) oraz badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby (n=213) u pacjentów z gMG, wraz z klasyfikacją częstości występowania u pacjentów leczonych zilukoplanem, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Tab. 7. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Twardzina ograniczona*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy
	Często	Zwiększona aktywność amylazy
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie eozynofilii we krwi

* Twardzinę ograniczoną zgłaszano tylko w długoterminowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby. Maksymalny czas ekspozycji na ZLP (zilukoplan) w trakcie długotrwałych badań klinicznych wynosił ponad 4 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęstszymi reakcjami były zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, ból, guzek, świąd i krwiak.

Wszystkie przypadki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, a mniej niż 3% reakcji doprowadziło do przerwania leczenia.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Do najczęstszych zakażeń należały zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Ponad 95% przypadków miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziło do przerwania leczenia. W połączonych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo zakażenia górnych dróg oddechowych zgłaszano u 13,0% pacjentów leczonych zilukoplanem i u 7,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

Obserwowano przypadki zwiększenia aktywności lipazy (5,2%) i (lub) amylazy (6,1%). Miały one charakter przejściowy i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Większość tych

przypadków wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem, a wartości powróciły do normy w ciągu 2 miesięcy.

Zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi

Obserwowano zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi. Było to przejściowe i nie prowadziło do przerwania leczenia. Większość przypadków występowała w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem, a wartości powróciły do normy w ciągu 1 miesiąca.

Twardzina ograniczona

Przypadki twardziny ograniczonej obserwowano po długotrwałym leczeniu podczas badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby. Większość przypadków wystąpiła ponad rok po rozpoczęciu leczenia, miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziło do przerwania leczenia.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zilukoplan nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu uogólnionej miastonii (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie istniejącego programu lekowego B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0). Propozycję zapisów dla zilukoplanu w ramach istniejącego programu lekowego przedstawiono w Aneksie 7.1. W związku z tym, że zilukoplan nie jest refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce, wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ).

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do	

programu lekowego	[Redacted text block]
Monitorowanie w programie	[Redacted text block]

Obecnie w Polsce zilukoplan (Zilbrysq®) nie jest finansowany ze środków publicznych.

56

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

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

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi

Tab. 10. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Cena hurtowa, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN

--

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Zilukoplan nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w leczeniu uogólnionej miastonii.

W leczeniu miastonii ocenie AOTMiT podlegały dotychczas następujące technologie:

- Calcort (deflazakort) - negatywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 95/2024);
- Ultomiris (rawulizumab) - negatywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 73/2024);

- Rytuksymab - pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (zlecenie 48/2024);
- Mykofenolan mofetylu - pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (zlecenie 46/2024);
- Calcort (deflazakort) - negatywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące wydawania zgód na refundację (zlecenie 108/2023);
- Vyvgart (efgartigimod alfa) - negatywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 69/2023);
- Mytelase (ambenonii chloridum) - pozytywna rekomendacja RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT dotyczące wydawania zgód na refundację (zlecenie nr 5/2023);
- Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące wydawania zgód na refundację (zlecenie nr 80/2021);
- Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenie nr 129/2019);
- Calcort (deflazacort) - pozytywna rekomendacja RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT dotyczące wydawania zgód na refundację (zlecenie nr 27/2019);
- Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące wydawania zgód na refundację (zlecenie nr 15/2018);
- Prednisonum - pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (opinia nr 68/2022) oraz pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (opinia nr 181/2019);
- Tacrolimus - pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (opinia nr 65/2022) oraz pozytywna opinia RP we wskazaniu pozarejestacyjnym (opinia nr 182/2019);
- IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 229/2014);
- Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 227/2014);
- Kiovig (Immunoglobulinum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 200/2014);
- Privigen (Immunoglobulinum humanum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 196/2014);
- Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 194/2014).

Szczegółowe Stanowiska/Opinie/Rekomendacje Rady Przejrzystości/Prezesa AOTMiT, dotyczące leków stosowanych w uogólnionej miastonii przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu miastonii.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2024 z dnia 23 września 2024 roku Rekomendacja nr 101/2024 z dnia 24 września 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Calcort (deflazakort) we wskazaniu: ciężka miastenia rzekomoporażna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, we wskazaniu: ciężka miastenia rzekomoporażna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi. <u>Uzasadnienie</u> Główne argumenty decyzji: • brak badań naukowych dotyczących wnioskowanej procedury, • procedura nie jest wymieniona w żadnych wytycznych i rekomendacjach towarzystw naukowych, • produkt leczniczy nie jest refundowany w ww. wskazaniu w żadnym kraju, • poprzednie dwukrotne negatywne stanowisko Rady.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporażna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał negatywne rekomendacje wydane w 2019 i 2023 r. dla wskazania miastenia. Niniejsza ocena dotyczy doprecyzowanego wskazania tj. indywidualnego pacjenta z miastenią o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia pacjent jest aktualnie leczony z wykorzystaniem deflazakortu (wskazanie pozarejestacyjne, off-label). W wyniku wyszukiwania, będącego aktualizacją poprzednich opracowań (OT.4211.14.2023, OT.4311.4.2019), nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Brak jest zatem dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w leczeniu miastonii. Uwzględniając otrzymane od Ministra Zdrowia (MZ) dane dotyczące importu omawianej technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej nie powinna być wyższa niż jeden pacjent wskazany w treści zlecenia. Roczny budżet związany z finansowaniem leku wynosiłby ok. 1 770 zł (dawkowanie 24 mg/dzień).

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			Biorąc pod uwagę odnalezione rekomendacje kliniczne, terapia immunosupresyjna z zastosowaniem GKS jest wskazywana jako terapia drugiego rzutu. Jednocześnie substancją wymienianą w zaleceniach jest prednizon. W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w ocenianym wskazaniu.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku Rekomendacja nr 85/2024 z dnia 6 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179; • Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. <u>Uzasadnienie</u> Główne argumenty decyzji • Nieprzekonujące wyniki badań i dowody naukowe we wnioskowanym wskazaniu, • Nieliczne rekomendacje refundacyjne, • Bardzo wysoka cena terapii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. <u>Uzasadnienie</u> Wyniki badania CHAMPION MG dla 26. tygodniowego okresu obserwacji wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść RAW względem PLC w zakresie średniej zmiany oceny czynności dnia codziennego w skali MG-ADL1 w populacji ITT [...]. Warto zauważyć, że pomimo odnotowania IS różnicy w zakresie średniej zmiany wyniku wg MG-ADL, nie odnotowano IS różnicy pod względem odsetków pacjentów, u których uzyskano ≥ 2 pkt. poprawę odpowiedzi na leczenie wg skali MG-ADL - co najmniej 2 punktowa odpowiedź w ww. skali stanowi kryterium oceny skuteczności w aktualnym PL B.157. W populacji ITT wyniki IS odnotowano także dla zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG i odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt., dla punktów końcowych oceniających jakość życia tj. ocena jakości

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			życia w miastonii ogółem MG-QoL-15r3 oraz ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue4 - różnice nie były IS. Wyniki z dłuższych okresów obserwacji (60 tygodni i) wskazują na utrzymywanie się efektu klinicznego w czasie. Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z efgartigimodem alfa (EFG). Ponadto, wyniki długookresowe dla ocenianej technologii pochodzą z niepublikowanych danych oraz dotyczą tylko wybranych punktów końcowych. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Ultomiris jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest [...]. Odnalezione rekomendacje refundacyjne z innych krajów nie są jednoznaczne.
Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku	Rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją substancji czynnej rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia, w ramach programu lekowego. <u>Uzasadnienie</u> - Niezaspokojona potrzeba u pacjentów z miastenią oraz fakt, że tradycyjne terapie immunosupresyjne nie zawsze są skuteczne i mogą wiązać się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi; - Stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie ścieżki klinicznej MG o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję leczenia dla pacjentów i ograniczać stosowanie długoterminowych steroidów,	-

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		a także może eliminować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku	Mykofenolan mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Miastenia, jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowomięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. W pierwszej linii leczenia stosuje się inhibitory ChE (pirydostrygina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholiny. Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy stosuje się leczenie immunosupresyjne najczęściej prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. Dowody naukowe opierają się na 3 badaniach z randomizacją oraz jednym badaniu retrospektywnym. Badania te wykazały umiarkowaną, często nieznamienną statycznie skuteczność terapii. Według opinii eksperta przypuszczalna liczba chorych u których lek byłby stosowany po objęciu go refundacją wynosi od 900 do 1200. Oszacowany w horyzoncie analizy wzrost wydatków NFZ wynosi ok. 390 000 PLN.	-

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku Rekomendacja nr 128/2023 z dnia 22 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, we wskazaniu miastenia. <u>Uzasadnienie</u> • brak dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania w miastonii; • brak rekomendacji wskazujących bezpośrednio na stosowanie deflazakortu w miastonii.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z 6 listopada 2019 roku nr 97/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu. Ocena dotyczy wyłącznie wskazania miastenia. Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania. Odnaleziono aktualizację międzynarodowego Konsensusu Ekspertów z 2021 r. Wytyczne w pierwszej linii leczenia rekomendują stosowanie bromku pirydostryminy, a w przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię glikokortykosteroidami (GKS, tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon). W wytycznych nie odnaleziono informacji o stosowaniu deflazakortu w miastonii. Wydatki płatnika publicznego, przy założeniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta klinicznego wyniosą od ok. 210 tys. zł do ok. 312 tys. zł. Natomiast finansowanie produktu leczniczego Calcort u jednego

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			pacjenta w ramach importu docelowego będzie generowało roczne wydatki od 318,89 zł do 389,84 zł. Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na brak zasadności finansowania produktu Calcort w ocenianym wskazaniu.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2023 z dnia 18 września 2023 roku Rekomendacja nr 105/2023 z dnia 20 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, kod GTIN: 0415017991288, we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0). <u>Uzasadnienie</u> • Lek dotychczas nie został ujęty w żadnych wytycznych terapii na świecie. • Obliczony ICUR jest kilkakrotnie powyżej progu opłacalności. • Lek jest w pełni refundowany tylko w jednym kraju Unii Europejskiej i EFTA.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vyvgart, efgartigimod alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, GTIN: 0415017991288, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, na zaproponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie</u> Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na badaniach RCT ADAPT oraz Howard 2022 porównujących stosowanie efgartigimodu alfa (EFG) z placebo u pacjentów z uogólnioną miastenią. Ponadto uwzględniono otwarte badanie obserwacyjne ADAPT+, będące fazą przedłużoną badania ADAPT. Wyniki badania ADAPT wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść EFG względem PLC w zakresie m.in. odpowiedzi w skali MG-ADL w I i II cyklu, czy zmiany wyniku w skali QMG (szczegółowa ocena przedstawiona została w Analizie Weryfikacyjnej). W badaniu Howard 2019 wykazano istotną statystycznie różnicę dla 3-punktowej zmiany wyniku w skali QMG po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy oraz dla MG-ADL w 4. i 5. tygodniu. Natomiast dla żadnego z wyników w skali MGC nie wykazano istotnych różnic.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniu ADAPT+ wykazała porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych w ramionach EFG-EFG i PLC-EFG, tj. ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka. Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem długookresowych danych dla ocenianej technologii, a dane z badań RCT charakteryzują się krótkim okresem obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu. Dodatkowo w badaniu ADAPT uczestniczyli również pacjenci bez obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR+), co nie odpowiada wnioskowanej populacji i zwiększa niepewność wyniku. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla EFG, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Vyvgart jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest nieopłacalne. Oszacowany ICUR wyniósł (...) próg opłacalności. Analiza ekonomiczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów poza horyzont czasowy badania ADAPT, którego okres obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz (...). Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. (...) w 1. roku refundacji i o (...) PLN w 2. roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, co nie pozwala w pełni wnioskować o dodatkowych wydatkach we wnioskowanej populacji.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku Rekomendacja nr 40/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporażna. <u>Uzasadnienie</u> - W świetle opinii ekspertów klinicznych, dla części pacjentów leczenie lekiem Mytelase jest jedyną tolerowaną opcją terapeutyczną w ramach pierwszej linii. - Wytyczne GNS 2016 stwierdzają, że chlorek ambenoniumu podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. - W rekomendacjach HAS z lat 2016, 2011 i 2006, dotyczących okresowej oceny Mytelase, wskazuje się, że rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna. W dokumencie szwedzkiej agencji TLV z 2020 r. pozytywnie oceniono wniosek o podwyższenie ceny leku, uzasadniając decyzję tym, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastonii.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna w przypadku nietolerancji pirydostygminy. <u>Uzasadnienie</u> Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktu leczniczego Mytelase, podmiot odpowiedzialny zaprzestał wprowadzania go do obrotu na terytorium Polski, nie posiada on także odpowiedników dopuszczonych do obrotu w Polsce. Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazał na możliwość zastosowania produktu Mestinon (pyridostigmini bromidum; refundacja apteczna) jako

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Koszty dla płatnika publicznego wynikające z importu wnioskowanego produktu leczniczego będą niskie.	alternatywnej metody leczenia we wskazaniu rejestracyjnym, w odniesieniu do produktu leczniczego Mytelase. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku Rekomendacja nr 78/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: - Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg - Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml we wskazaniu: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi pirydostygmina należy to leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastonii. Od dnia wydania poprzedniego Stanowiska nie pojawiły się nowe dane, które wskazywałyby niezasadność dalszego finansowania leku. W związku z powyższym Rada uznaje kontynuowanie finansowania pirydostygminy w ramach importu docelowego za zasadne.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia. Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedną aktualizację rekomendacji klinicznych (AAN 2020), w której zalecenia dotyczące stosowania pirydostygminy w miastonii pozostały takie

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			same jak w wersji uwzględnionej w rekomendacji z roku 2018 (AAN 2016). W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na brak zasadności finansowania pirydostygminy w leczeniu miastonii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek należy do leków pierwszego rzutu, stosowanych w objawowym leczeniu miastonii. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych pirydostygminy w przedmiotowym wskazaniu można uznać za zasadne.
Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku Opinia nr 54/2019 z dnia 12 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), pod warunkiem krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz istnienia przeciwwskazań do włączenia do programu leczenia immunoglobulinami (B.67). <u>Uzasadnienie</u> Mechanizm działania wnioskowanej technologii w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został w całości zbadany, obejmuje on jednak modulację immunologiczną. Dostępne dowody naukowe (metaanalizy: Ortiz-Salas 2016 oraz Schneider-Gold 2005, a także przegląd systematyczny Gajdos 2012) wskazują na wyższą skuteczność immunoglobulin dożylnych (IVIg) względem placebo w leczeniu zaostrzenia miastonii oraz porównywalną skuteczność względem plazmaferezy (PE) w skali MMS (Myasthenic Muscle	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa za zasadne objęcie finansowaniem Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Score), skali QMGs (Quantitative Myasthenia Gravis Score), czasu hospitalizacji oraz czasu wspomagania wentylacji. Wytyczne kliniczne (Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016, ABN 2015) wskazują, że immunoglobuliny są odpowiednie do krótkotrwałego leczenia u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu (niewydolność oddechowa lub dysfagia; przed operacją ze znaczną dysfunkcją opuszki; gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie; gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne; przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami, jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby zapobiec zaostrzeniom lub je zminimalizować). Można je również stosować w przypadku opornej miastonii oprócz leczenia immunosupresyjnego lub plazmaferezy. Immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastonii. Skuteczność immunoglobulin jest mniej pewna w łagodniejszej postaci miastonii lub miastonii oka. Wybór między plazmaferezą a immunoglobulinami zależy od indywidualnych czynników pacjenta (np. plazmafereza nie może być stosowana u pacjentów z sepsą, a immunoglobuliny przy niewydolności nerek) i dostępności każdej z tych technologii. Ponadto, dożylna immunoglobulina powinny być stosowane tylko w przypadku znaczących objawów miastonii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.	Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, zatem będą to najprawdopodobniej pacjenci z objawami zagrażającymi życiu wymagający krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych. Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczny (Ortiz-Salas 2016, Schneider-Gold 2005, Gajdos 2012) oraz badanie obserwacyjne Liew 2014. Przeprowadzona analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem immunoglobulin dożylnych (IVIg) w porównaniu z plazmaferezą (Ortiz-Salas 2016), plazmaferezą lub doustnym metyloprednizonem (Gajdos 2012), kortykosteroidami (Schneider-Gold 2005), a także pomiędzy dawkami IVIg (Gajdos 2012) pod względem zmiany punktacji w skali MMS lub skali QMGs, czasu hospitalizacji oraz czasu wspomagania wentylacji. W badaniu obserwacyjnym Liew 2014, w populacji pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii, w grupie plazmaferez w porównaniu do grupy immunoglobulin podawanych dożylnie odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast różnice w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniach: terapia łączona (plazmafereza + immunoglobuliny podawane dożylnie) z plazmaferezami oraz terapia łączona

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			(plazmaferazy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z immunoglobulinami podawanymi dożylnie. Wytyczne kliniczne wskazują na immunoglobuliny jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku Rekomendacja nr 97/2019 z dnia 6 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu. <u>Uzasadnienie</u> Wyniki dwóch niewielkich badań, porównujących DFL z PRD w leczeniu TRU, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL. Dwoje konsultantów popiera sprowadzanie leku na import docelowy. Badanie Ganapati (2018) nie było randomizowane, ale wskazuje na zasadność wydawania zgód na import docelowy DFL dla osób, u których występują znacznie nasilone SAE, szczególnie po leczeniu metyloprednizolonem. Wyniki dwóch bardzo niewielkich badań (w sumie 34 chorych) przeprowadzonych ponad 26 lat temu, porównujących DFL z PRD w leczeniu RZS, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Działania niepożądane oceniono zaledwie u 9 chorych otrzymujących DFL. Zalecenia towarzystw naukowych obejmują inne GSK, niż DFL. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL, w porównaniu z PRD u pacjentów z TRU, ale leki podawano w dużych	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazacort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Calcort we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu. Dla populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) przedstawiono wyniki dwóch badań RCT - Scudeletti 1993 oraz Messina 1992. W badaniu Messina 1992, w którym oceniano skuteczność deflazakortu i prednizonu u pacjentów z przedmenopauzalnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		dawkach (odpowiednio 0,5 i 0,6 mg/kg). W RZS stosuje się znacznie mniejsze dawki GSK. Nie ma żadnych badań porównujących skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastonii. Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w ZBN oka. Wprawdzie wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego zalecają zastosowanie prednizonu lub deflazakortu, ale nie jest to zgodne z dwoma wytycznymi amerykańskimi, które zalecają GSK, ale z preferowaniem metyloprednizolonu.	zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS. Biorąc pod uwagę ograniczenia odnalezionych badań dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (badanie Messina 1992 dotyczy populacji węższej niż wnioskowana, badanie Scudeletti 1993 obejmuje niewielką liczbę pacjentów z RZS), nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazakortem w RZS ze środków publicznych. Natomiast negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Calcort we wskazaniach miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wskazaniach.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku Rekomendacja nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r.	Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leków: ▫ Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg, ▫ Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/5ml. we wskazaniu: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych ww. postaci bromku pirydostygminy w ocenianym wskazaniu. Znakomita większość wytycznych klinicznych uznaje za standard postępowania w leczeniu miastonii stosowanie

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Polscy eksperci wskazują, że dostępność refundowanej ze środków publicznych formy retard oraz syropu jest wskazana w tej populacji chorych. Lek poprawia jakość życia chorych z ciężką miastenią trudną do prowadzenia przy pomocy krótko działającego Mestionu, obecnie refundowanego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie informację, że we Francji refundowany jest Mestion LP 180 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu).	bromku pirydostygminy. W wytycznych podkreśla się zalety inhibitorów cholinoesterazy, do których należy oceniana technologia, obejmujące m.in.: szybkie działanie, bezpieczeństwo oraz brak długotrwałych skutków ubocznych. Jednak wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do produktów leczniczych zawierających pirydostygminę w postaci tabletek. Oszacowania Agencji wskazują, że koszt refundacji w ramach importu docelowego jednego opakowania Mestion Retard (50 tabletek) wynosi 760 PLN, Mestion Retard (100 tabletek) 1 500 PLN, a koszt refundacji Mestion syrop (473 ml w opakowaniu), wynosi 5 200 PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt NFZ za 1 opakowanie refundowanego już we wskazaniu miastenia leku Mestion, tabl. drażowane, 60 mg (150 tabletek w opakowaniu) wynosi 111,86 PLN. Istotne jest także wskazanie, że przy założeniu maksymalnego dziennego dawkowania, roczny koszt terapii Mestion Retard jest 6 razy droższy niż postać aktualnie refundowana, natomiast koszt terapii Mestion syrop jest około 92 razy droższy niż koszt terapii aktualnie refundowanego Mestion 60 mg.
Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2022 z dnia 9 maja 2022 roku	Prednisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego). <u>Uzasadnienie</u> Przedmiotem wniosku jest ocena zasadności kontynuacji refundacji leków zawierających	-

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Produktu Leczniczego, tj. miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego)	substancję czynną prednizon w wymienionych w zleceniu wskazaniach pozarejestacyjnych. Poprzednia opinia Rady, wydana w roku 2019, była pozytywna (nr 181/2019). Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi klinicznymi, glikokortykosteroidy w tym prednizon, stanowią standardową terapię pierwszoliniową w wymienionych wskazaniach [Międzynarodowy Konsensus Ekspercki 2020 - miastenia, BSoR 2019 (Brazylia) - idiopatyczne miopatie zapalne, EAN/PNS 2021 (międzynarodowe) - neuropatie zapalne]. Od dnia wydania ostatniej decyzji nie pojawiły się nowe badania kliniczne, oceniające efektywność i bezpieczeństwo prednizonu we wnioskowanych wskazaniach. Podsumowując, kontynuacja finansowanie prednizonu we wnioskowanych wskazaniach jest zasadna.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 2 maja 2022 roku	Tacrolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> W dniu 17 czerwca 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 182/2019) w przedmiocie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimusum w ocenianym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe, w tym wyniki badań klinicznych opublikowanych po wydaniu poprzedniej opinii, wskazują na skuteczność tacrolimusum u wybranych chorych z miastenią, w tym w szczególności nie tolerujących, niektórych innych leków immunosupresyjnych. Uwzględniając przedstawione okoliczności Rada uznaje, że refundacja leków zawierających	-

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym „miastenia” powinna być kontynuowana.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku	Tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia. <u>Uzasadnienie</u> W badaniu Bao (2018) autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: redukcji zaawansowania miastonii w klasyfikacji Ossermana, poprawy wyniku w skali MGFA-QMG, poprawy wyniku w skali ADL i poprawy wyniku w skali MMT, poprawy indeksu oceniającego nużliwość kończyn, w porównaniu do początku badania, indeksu oceniającego nużliwość mięśnia opuszkowego (test oddechowy) od 8 tygodnia oraz możliwości redukcji dawki prednizonu. W badaniu Zhao 2018, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: poprawy wyniku w skali MG-ADL oraz liczby hospitalizacji. Analiza bezpieczeństwa takrolimusu w przeglądzie Wang 2017 wykazała, że w większości przypadków zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg i nie było potrzeby przerywania leczenia. W badaniu Zhao 2018 wykazano, że wszystkie działania niepożądane ustąpiły w wyniku ich leczenia lub redukcji dawki takrolimusu.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2019 z dnia 17	Prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny;	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna;	-

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
czerwca 2019 roku	miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego)	neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego). <u>Uzasadnienie</u> Jedno badanie pierwotne potwierdza skuteczność kliniczną prednizonu w populacji pacjentów z miastenią oczną (Benatar 2016) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (Barnett 2017) w populacji pacjentów z miastenią. Jedno badanie potwierdzało akceptowalne działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania prednizonu w populacji pacjentów z miastenią (Braz 2018). Nie odnaleziono wprawdzie badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: zespół miasteniczny, miopatia zapalna i neuropatia zapalna, ale prednizon i leki immunosupresyjne są powszechnie stosowane w wymienionych stanach chorobowych. Wg zaleceń japońskich z 2016 r, w leczeniu miopatii zapalnych (zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego) można w 1 linii stosować m.in.: takrolimus w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (siła rekomendacji: B). Spośród glikokortykosteroidów zalecane są głównie prednizolon lub prednizon. Zalecenia międzynarodowe (2016) także wskazują na leczenie miastonii m.in. takrolimusem i prednizonem.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 334-336/2014 z dnia 17	IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990049851) we	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70,	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851;

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
listopada 2014 r. Rekomendacja nr 242/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”	G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. <u>Uzasadnienie</u> Włączenie do leczenia immunoglobulin w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, umożliwi rozszerzenie opcji terapeutycznych dla chorych z chorobami neurologicznymi o podłożu autoimmunologicznym szczególnie gdy i tak możliwości lecznicze są bardzo ograniczone. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. W ramach terapii złożonych, w przypadkach wskazań do stosowania kortykosteroidów, istnieje ważna ze względu na objawy uboczne możliwość zmniejszenia ich dawek, dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin. Taka opcja terapeutyczna jest zgodna z rekomendacjami towarzystw naukowych jak ANN 2012, EFNS/PNS 2010, ABN 2005 a także stanowiskiem polskiej grupy ekspertów dotyczącym stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011). Dostępne dowody naukowe wskazują jednoznacznie na istotną wartość immunoglobulin podawanych w chorobach neurologicznych określonych ww. kodami ICD-10 co znalazło także odbicie w pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych (HAS 2006 i 2013, CADTH 2009).	– IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875; – IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Z analizy ekonomicznej wpływu na budżet wynika, iż finansowanie przetoczeń immunoglobulin w ramach programu lekowego zamiast leczenia szpitalnego przyniesie wymierne oszczędności dla płatnika publicznego.	immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaw jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 327-333/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Rekomendacja nr 241/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny	Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN 5909990762514) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. <u>Uzasadnienie</u> Włączenie do leczenia immunoglobulin w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; – Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum,

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Technologii Medycznych	G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”	10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, umożliwi rozszerzenie opcji terapeutycznych dla chorych z chorobami neurologicznymi o podłożu autoimmunologicznym szczególnie gdy i tak możliwości lecznicze są bardzo ograniczone. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. W ramach terapii złożonych, w przypadkach wskazań do stosowania np. kortykosteroidów, istnieje ważna ze względu na objawy uboczne możliwość zmniejszenia ich dawek, dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin. Taka opcja terapeutyczna jest zgodna z rekomendacjami towarzystw naukowych jak ANN 2012, FNS/PNS 2010, ABN 2005 a także stanowiskiem polskiej grupy ekspertów dotyczącym stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011). Dostępne dowody naukowe wskazują jednoznacznie na istotną wartość immunoglobulin podawanych w chorobach neurologicznych określonych ww. kodami ICD-10 co znalazło także odbicie w pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych (HAS 2006 i 2013, CADTH 2009). Z analizy ekonomicznej wpływu na budżet wynika, iż finansowanie przetoczeń immunoglobulin w ramach programu lekowego zamiast leczenia szpitalnego przyniesie wymierne oszczędności dla płatnika publicznego.	roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; – Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894,; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylne ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawanych jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych. Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo-efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.
Stanowisko Rady Przejrzystości	Kiovig (EAN: 5909990425143) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990425143,	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
nr 278-284/2014 z dnia 6 października 2014 r. Rekomendacja nr 222/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)	we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”. Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8. <u>Uzasadnienie</u> Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym, na podstawie wyników badań naukowych wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), nie kwestionuje się zasadności stosowania w ich przebiegu przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia. Przetoczenia dożylna ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferazy lub są traktowane w	– Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 – Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 – Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 – Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 – Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		części rozpoznania jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach wskazań do stosowania kortykosteroidów, istnieje istotna ze względu na działania niepożądane możliwość zmniejszenia ich dawek, dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile takie są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego. Niezależnie od ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że zmiana sposobu finansowania przetoczeń immunoglobulin przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.	wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznania jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 285-289/2014 z dnia 6 października 2014 r. Rekomendacja nr 223/2014	Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725823) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0,	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793;

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)	Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”. Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8. <u>Uzasadnienie</u> Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym, na podstawie wyników badań naukowych wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), nie kwestionuje się zasadności stosowania w ich przebiegu przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia. Przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaw jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach wskazań do stosowania kortykosteroidów, istnieje istotna ze względu na działania niepożądane możliwość zmniejszenia ich dawek, dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.	– Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809; – Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile takie są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego. Niezależnie od ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że zmiana sposobu finansowania przetoczeń immunoglobulin przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.	przetoczenia dożylne ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawane jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 290/2014 z dnia 6 października 2014 r. Rekomendacja nr 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990354412) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej. Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”. Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8. <u>Uzasadnienie</u> Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym, na podstawie wyników badań naukowych wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), nie kwestionuje się zasadności stosowania w ich przebiegu przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia. Przetoczenia dożylna ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaw jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile takie są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego. Niezależnie od ograniczeń przeprowadzonej	zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylna ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaw jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		analizy można wnioskować, że zmiana sposobu finansowania przetoczeń immunoglobulin przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.	

[...] - fragmenty zaczernione/zażółcone.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla zilukoplanu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 04.07.2025 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla zilukoplanu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Zilukoplan nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), z uwagi na brak porównania z IVIG i PLEX oraz niepewności modelu ekonomicznego i wysokość ICUR powyżej progu akceptowalności (projekt rekomendacji).
SMC 2024	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Zilukoplan nie jest rekomendowany do stosowania u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
AWTTC 2023	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG)	Brak rekomendacji z uwagi na ocenę NICE
NCPE	-	-
HAS 2024	Terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u	HAS rekomenduje stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej do terapii standardowej,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	dorostych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	w tym leków immunosupresyjnych pierwszego rzutu, w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
ZN 2024	Terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), opornych na leczenie.	Zorginstituut Nederland rekomenduje stosowanie zilukoplanu w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR)
G-BA 2024	Terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Dodatkowa korzyść ze stosowania zilukoplanu w porównaniu do ekulizumabu/efgartigimodu/rawulizumabu nie została udowodniona.
IQWiG 2024	Terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Dodatkowa korzyść ze stosowania zilukoplanu w porównaniu do ekulizumabu/efgartigimodu/rawulizumabu nie została udowodniona.
Australian Government Department of Health	-	-
PBS	-	-
PHARMAC	-	-
CADTH 2025	W leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), którzy nie osiągają kontroli objawów po: odpowiedniej próbie dwóch lub więcej terapii immunosupresyjnych w skojarzeniu lub w monoterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, LUB w co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym i przewlekłą plazmaferezą, wymianą osocza (PLEX) lub dożylną/podskórną immunoglobuliną (IVIg/SCIg) co 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy	CADTH rekomenduje stosowanie zilukoplanu, w terapii dodanej do terapii standardowej, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastonią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), po spełnieniu kryteriów włączenia (brak osiągnięcia kontroli objawów po: odpowiedniej próbie dwóch lub więcej terapii immunosupresyjnych w skojarzeniu lub w monoterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, LUB w co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym i przewlekłą plazmaferezą, wymianą osocza (PLEX) lub dożylną/podskórną immunoglobuliną (IVIg/SCIg) co 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy).
SBU	-	-
FHI	-	-

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zilukoplan (Zilbrysq®) 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),
- prednizolon (preparat Predasol; 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon),
- prednizon (preparaty Esotkaleno i Medoxa; 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison) (Obwieszczenie MZ).

W miastonii jako wskazaniu pozarejestacyjnym refundowane są także:

- prednizon (preparat Encorton; 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison),
- 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. 13. 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 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.	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 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 rozdz. 7.2.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Dostępne w Polsce metody leczenia miastonii uogólnionej obejmują: leki o działaniu objawowym (inhibitory acetylocholinesterazy - bromek pirydostygminy), leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, azatiopryna, takrolimus), terapie o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym (immunoglobuliny podawane dożylnie lub plazmaferezę), a także tymektomię.

Do leczenia objawowego miastonii stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy). W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu konieczne jest rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego (glikokortykosteroidy, azatiopryna, takrolimus). Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się plazmaferezę lub immunoglobuliny podawane dożylnie. Tymektomia zalecana jest u pacjentów z seropozytywną miastonią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania (Raport Miastenia 2023).

Wnioskowane wskazanie dla zilukoplanu to stosowanie w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *German Neurological Society* (GNS 2024) opublikowanymi w 2024 roku, miejsce inhibitorów białka C5 dopełniacza (w tym zilukoplanu) w schemacie terapeutycznym obejmuje leczenie uogólnionej miastonii o wysokiej

aktywności, w tym opornej na leczenie. Lekami pierwszego wyboru w przypadku dużej aktywności choroby (m.in. u chorych opornych na leczenie) u chorych z przeciwciałami anty-AChR są: inhibitory dopełniacza (m.in. zilukoplan, ekulizumab, rawulizumab), modulatory FcRn (m.in. rozanoliksyzumab, efgartigimod), przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab) i tymektomia. Terapie alternatywne to IVIG, plazmafereza/immunoabsorpcja, autologiczna terapia komórkami macierzystymi (AHST), bortezomib i cyklofosfamid (GNS 2024). Zgodnie z wytycznymi nordyckimi (Gilhus 2024) i belgijskimi (De Bleecker 2024) inhibitory białka C5 dopełniacza są wskazane w przypadku uogólnionej miastonii opornej na leczenie, przy czym wytyczne belgijskie pozycjonują inhibitory białka C5 dopełniacza na równi z modulatorami FcRn i rytuksymabem w przypadku chorych AChR+.

W populacji chorych z miastenią uogólnioną, [REDAKTOWANE] (populacja wnioskowana dla zilukoplanu) spośród leków wymienionych w najnowszych wytycznych niemieckich (GNS 2024), nordyckich (Gilhus 2024) i belgijskich (De Bleecker 2024) objęte refundacją w Polsce są **efgartigimod i rawulizumab, oraz off-label rytuksymab**. Pozostałe leki, w tym inne modulatory FcRn (rozanoliksyzumab), inne inhibitory dopełniacza (m.in. ekulizumab) i bortezomib nie są refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, a więc nie stanowią obowiązującej obecnie praktyki klinicznej, która zostanie zastąpiona przez zilukoplan. Cyklofosfamid został uwzględniony jedynie w jednych spośród najnowszych wytycznych (wytycznych niemieckich; GNS 2024) oraz jedynie jako terapia drugiego wyboru (w indywidualnych przypadkach), a więc prawdopodobnie nie zostanie on zastąpiony przez zilukoplan. Tymektomia zalecana jest w szczególnych przypadkach klinicznych, niezależnie od stosowanego leczenia (m.in. w przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka). IVIG i plazmafereza są stosowane w krótkotrwałym leczeniu pacjentów z miastenią uogólnioną z objawami zagrażającymi życiu, takimi jak niewydolność oddechowa lub dysfagia, gdy konieczna jest szybka odpowiedź na leczenie lub gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne (MGFA 2021). Można uznać zatem, że IVIG i plazmafereza w praktyce klinicznej będą stosowane niezależnie od terapii zilukoplanem, efgartigimodem czy rawulizumabem.

Efgartigimod i rytuksymab refundowane są w Polsce 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). Zgodnie z Uzupelnieniem analiz HTA dla rawulizumabu, terapia rytuksymabem nie stanowi odpowiedniego samodzielnego komparatora dla rawulizumabu, może jedynie stanowić jeden z leków immunosupresyjnych wchodzących w skład terapii standardowej (Uzupelnienie Ultomiris). W związku z tym jako odpowiednie komparatory dla rawulizumabu przyjęto leczenie standardowe (w momencie złożenia wniosku) i efgartigimod (w momencie złożenia uzupelnienia). Wybór komparatorów został pozytywnie oceniony przez Analityków AOTMiT (AWA Ultomiris). Zgodnie z opinią Analityków AOTMiT Wnioskodawca nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora, uzasadniając to tym iż, stanowi jeden z immunosupresyjnych leków wchodzących w skład terapii standardowej. Ponadto substancje czynne klasyfikowane są jako dwie różne grupy - rawulizumab oraz efgartigimod jako leczenie biologiczne, rytuksymab jako leczenie immunosupresyjne. Warto również zauważyć, że rytuksymab jest stosowany off-label w ocenianym wskazaniu (AWA Ultomiris).

Z uwagi na zbliżone wnioskowane wskazanie refundacyjne dla zilukoplanu co wskazania refundacyjne dla efgartigimodu i rawulizumabu, przyjęto, że w warunkach polskich odpowiednimi komparatorami dla zilukoplanu będą efgartigimod i rawulizumab.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 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, dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta**.

Charakterystykę efgartigimodu i rawulizumabu przedstawiono poniżej.

4.1.1 Efgartigimod

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące efgartigimodu. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Vyvgart® (ChPL Vyvgart).

4.1.1.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

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

4.1.1.2 Dawkowanie

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

Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.

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

Szczegółowy opis dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Vyvgart).

4.1.1.3 Sposób podawania

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

Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. Przed podaniem efgartigimodu alfa należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na infuzję i reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym.

4.1.1.4 Mechanizm działania

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

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

4.1.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.1.6 Przedawkowanie

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

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

4.1.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tab. 14. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna*	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem	Często

* Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Vyvgart).

4.1.2 Rawulizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rawulizumabu. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris® (ChPL Ultomiris).

4.1.2.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

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

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

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

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS)

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

Uogólniona miastenia (ang. generalised myasthenia gravis, gMG)

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

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

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

4.1.2.2 Dawkowanie

Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD

Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

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

Tab. 15. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą.

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

Szczegółowy opis dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Ultomiris).

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PLEX), plazmaferezy (ang. plasmapheresis) lub dożylnego preparatu immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin, IVIg)

Wykazano, że wymiana osocza (PLEX), plazmafereza i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu (patrz tabela poniżej).

Tab. 16. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PLEX lub IVIg.

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

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PLEX lub plazmaferezy	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu		W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PLEX lub plazmaferezy	W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg

4.1.2.3 Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożyłnej.

Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus).

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

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

Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożyłnej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała (szczegółowe informacje przedstawiono w ChPL Ultomiris).

4.1.2.4 Mechanizm działania

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

4.1.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

4.1.2.6 Przedawkowanie

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy natychmiast przerwać infuzję, a pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

4.1.2.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu są: ból głowy (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,1%), zapalenie nosa i gardła (20,1%), biegunka (18,1%), gorączka (17,6%), nudności (14,6%), ból stawów (14,1%), ból pleców (13,5%), zmęczenie (13,1%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,5%) i zakażenie dróg moczowych (10,2%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozlane zakażenie gonokokowe (0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tab. 17. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła		Zakażenie meningokokowe ^b , rozlane zakażenie gonokokowe ^c
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ^e	Reakcja anafilaktyczna ^d
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha	Wymioty, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, świąd, wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-	Ból stawów, ból pleców	Ból mięśni, kurcze mięśni	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
szkieletowe i tkanki łącznej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja związana z infuzją	

^a Zakażenie dróg moczowych jest terminem zbiorczym obejmującym preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez Escherichia”.

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”.

^c Rozsiane zakażenie gonokokowe obejmuje preferowane terminy „rozsiane zakażenie gonokokowe” i „zakażenie gonokokowe”.

^d Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^e Nadwrażliwość jest terminem zbiorczym dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związkiem przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Ultomiris).

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z zaleceniami *Task Force Medical Scientific Advisory Board (MSAB) the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)* z 2012 roku skala MG Composite (MGC) powinna być stosowana jako ilościowa miara do określenia definicji poprawy i pogorszenia. Za klinicznie znaczącą zmianę uważa się zmianę o 3 punkty. MSAB zachęca jednak do dalszego badania istniejących metod pomiaru i opracowywania nowych, aby lepiej zdefiniować poprawę i pogorszenie po zastosowaniu leczenia (Benatar 2012).

Zgodnie z zaleceniami MGNet, wspieraną przez *National Institutes of Health* organizację *Rare Disease Clinical Research Network for MG*, kluczowe skale stosowane do pomiaru wyników zdrowotnych w badaniach klinicznych w miastonii obejmują:

- MG-Activities of Daily Living Scale (MG-ADL);
- MG-Quality of Life-15 revised version (MG-QOL-15r);
- Quantitative MG Score (QMG Score);
- MG Composite (MGC);
- MG Impairment Index (MGII);
- Myasthenia Gravis Foundation of America Postintervention Status (MGFA PIS) (Guptill 2023).

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w zakresie oceny 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.
- w zakresie oceny 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.

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej zilukoplanu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu uogólnionej miastonii.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®, UCB Pharma) w terapii dodanej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*; AChR).

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 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, dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta**.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z uogólnioną postacią miastonii z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i> ; AChR), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.
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)
Komparator (C)	- komparatory główne: efgartigimod, rawulizumab (w terapii dodanej do leczenia standardowego); - komparator dodatkowy: leczenie standardowe (SoC) (placebo dodawane do leczenia standardowego)
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> - 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. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u>

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

7.1 LECZENIE ZILUKOPLANEM CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENI

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]		[REDACTED]
-----------------------	--	-----------------------

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 20. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog A (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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

Zilukoplan (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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
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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	7,41

Zilukoplan (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 łuszczyki
Analiza problemu decyzyjnego

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
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. powł., 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
Tacrolimus										
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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 świadczenio biorcy
Dailiport, kaps. o przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 przedł. 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 (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 świadczenie 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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	3,20

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miażdżycy
Analiza problemu decyzyjnego

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
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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 świadczenio 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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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
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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	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	ryczałt	4,61

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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, 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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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

Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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

Zilukoplan (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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. 21. 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

Zilukoplan (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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

Zilukoplan (Zilbrysc®) w leczeniu uogólnionej miastonii
Analiza problemu decyzyjnego

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 fiol.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 fiol.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 fiol.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 fiol.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 fiol.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 fiol.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	bezpłatny	0

Spis rysunków

Ryc. 1. Zmienny przebieg uogólnionej miastonii (dane Wnioskodawcy, na podstawie Juel 2007, Grob 2008).	21
Ryc. 2. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii AChR+, LRP4+ i Ab- wg wytycznych belgijskich (De Blecker 2024).	47
Ryc. 3. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii wg <i>German Neurological Society</i> (GNS 2024).	48

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	14
Tab. 2. Klasyfikacja miastonii wg MGFA (Kostera-Pruszczyk 2023).....	17
Tab. 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące leczenia miastonii.	34
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	50
Tab. 5. Całkowita dawka dobową według zakresu masy ciała.....	51
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	52
Tab. 7. Działania niepożądane.	53
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.	54
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	54
Tab. 10. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.	57
Tab. 11. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu miastonii.	59
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla zilukoplanu w analizowanym wskazaniu.....	86
Tab. 13. Główne kryteria włączenia do leczenia efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem w ramach programu lekowego B.157.	89
Tab. 14. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu.	93
Tab. 15. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą.	95
Tab. 16. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PLEX lub IVIg.	95
Tab. 17. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu.	97
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	101
Tab. 19. Zapisy dla zilukoplanu w ramach istniejącego programu lekowego.....	103
Tab. 20. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog A (Obwieszczenie MZ).	111
Tab. 21. Leki stosowane w leczeniu miastonii - katalog B (Obwieszczenie MZ).....	127

Bibliografia

- ABN 2015** Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15(3):199-206.
- AWA Ultomiris** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/AWA/073_AWA_OT.423.1.31.2024_Ultomiris_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 02.07.2025 r.]
- AWTTC 2023** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/zilucoplan/> [dostęp 04.07.2025 r.]
- Barnes 2013** Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):636-45.
- 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.
- BIA Zilbrysq** [REDACTED] Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
- Bird 2023** Bird S. Overview of the treatment of myasthenia gravis. Literature review current through: May 2024. This topic last updated: Aug 17, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis> [dostęp 06.05.2025 r.]
- Brand 2021** Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. *Transfus Clin Biol*. 2021 Feb;28(1):96-122.
- CADTH 2024** https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp 04.07.2025 r.]
- Camdessanché 2024** Camdessanché JP, Sacconi S, Archer A, Boulanger P, Crochard A, Bertocchio JP, Richard A, Villy PE, Solé G. SPOON: an observational, cross-sectional study of perceptions and expectations of adults with generalised myasthenia gravis in France. *BMJ Open*. 2024 Dec 2;14(12):e088813. doi: 10.1136/bmjopen-2024-088813.
- 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.
- Chikanza 2004** Chikanza IC, Kozaci DL. Corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: molecular and cellular perspectives. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Nov;43(11):1337-45.
- ChPL Ultomiris** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
- ChPL Vyvgart** European Medicines Agency. 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. Zilbrysq. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq [dostęp 08.07.2025 r.]
CIE Report 2013	The Centre for International Economics. The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis, 2013. https://www.mgaq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
De Blecker 2024	De Blecker 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.
Dhillon 2018	Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. <i>Drugs</i> . 2018 Mar;78(3):367-376.
Dierick 2019	Dierick K, Silver A. Pnd91 Application of Big Data in Rare Disease Management: Treatment Cost of Therapeutic Plasma Exchange Versus Immunoglobulins in an Inpatient Setting. <i>Value in Health</i> 2019;22:S754.
EMA summary 2023	https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zilbrysq_en.pdf [dostęp 01.07.2025 r.]
Engel-Nitz 2018	Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2018 Feb 27. doi: 10.1002/mus.26114.
Farmakidis 2018	Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. <i>Neurol Clin</i> . 2018 May;36(2):311-337.
Frost 2016	Frost A, Svendsen ML, Rahbek J, Stapelfeldt CM, Nielsen CV, Lund T. Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: a Danish nationwide cohort study. <i>BMC Neurol</i> . 2016 Nov 17;16(1):224.
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.
G-BA 2024	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1064/ [dostęp 04.07.2025 r.]
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 May 2;5(1):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.
GNS 2024	https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087L_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_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 Feb;37(2):141-9.
Guptill 2011	Guptill JT, Marano A, Krueger A, Sanders DB. Cost analysis of myasthenia gravis from a large U.S. insurance database. <i>Muscle Nerve</i> . 2011 Dec;44(6):907-11.

Guptill 2012	Guptill JT, Sharma BK, Marano A, Soucy A, Krueger A, Sanders DB. Estimated cost of treating myasthenia gravis in an insured U.S. population. <i>Muscle Nerve</i> . 2012 Mar;45(3):363-6.
Guptill 2023	Guptill JT, Benatar M, Granit V, Habib AA, Howard JF Jr, Barnett-Tapia C, Nowak RJ, Lee I, Ruzhansky K, Dimachkie MM, Cutter GR, Kaminski HJ; for MGNet Clinical Trial Outcome Measure Working Group. Addressing Outcome Measure Variability in Myasthenia Gravis Clinical Trials. <i>Neurology</i> . 2023 Sep 5;101(10):442-451.
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [dostęp 04.07.2025 r.]
Hoch 2001	Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. <i>Nat Med</i> . 2001 Mar;7(3):365-8.
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.
IQWIG 2024	https://www.iqwig.de/download/a24-26_zilucoplan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp 04.07.2025 r.]
Jaretzki 2000	Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2000 Jul;70(1):327-34.
Juel 2007	Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2007 Nov 6;2:44.
Keer-Keer 2015	Keer-Keer T. The lived experience of adults with myasthenia gravis: a phenomenological study. <i>Australasian Journal of Neuroscience</i> 2015;25:40-46.
Kirmani 2004	Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. Myasthenic Crisis. <i>Curr Treat Options Neurol</i> . 2004 Jan;6(1):3-15.
Kostera-Pruszczyk 2008	Kostera-Pruszczyk A, Kamińska A, Dutkiewicz M, Emeryk-Szajewska B, Strugalska-Cynowska MH, Vincent A, Kwieciński H. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. <i>Eur J Neurol</i> . 2008 Jul;15(7):720-4.
Kostera-Pruszczyk 2013	Kostera-Pruszczyk A. Postępowanie terapeutyczne w miastonii. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2013; 9 (1): 11-15.

Kostera-Pruszczyk 2023	Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A. Choroby nerwowo-mięśniowe. PZWL. Warszawa, 2023.
Koton-Czarnecka 2023	https://zdrowie.pap.pl/byc-zdrowym/jestesmy-swiadkami-przelomu-w-leczeniu-miastonii [dostęp 07.08.2025 r.]
Law 2021	Law N, Davio K, Blunck M, Lobban D, Seddik K. The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis. <i>Neurol Ther.</i> 2021 Dec;10(2):1103-1125.
Lehnerer 2025	Lehnerer S, Herdick M, Mevius A, Grittner U, Gansel P, Joeres L, Biskup J, Meisel A. The economic burden of Myasthenia gravis from the patient's perspective and reflected in German claims data. <i>Sci Rep.</i> 2025 Feb 25;15(1):6687. doi: 10.1038/s41598-025-91372-7.
Levy 2019	Levy A, Dysart L, Patel Y, et al. Comparison of lost productivity due to eculizumab and ravulizumab treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France, Germany, Italy, Russia, Spain, the United Kingdom, and the United States. <i>Blood</i> 2019;134:4803-4803.
Lindstrom 1976	Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. <i>Neurology.</i> 1976 Nov;26(11):1054-9.
Machat 2019	Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, Stübler J, Koelblinger C, Zacherl J, Schima W. Complications of central venous port systems: a pictorial review. <i>Insights Imaging.</i> 2019 Aug 28;10(1):86.
Mahic 2023	Mahic M, Bozorg A, Rudnik J, Zaremba P, Scowcroft A. Healthcare resource use in myasthenia gravis: a US health claims analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2023 Jan 24;16:17562864221150327.
Menon 2020	Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. <i>Front Neurol.</i> 2020 Jun 30;11:538.
Menon 2022	Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. <i>Drugs.</i> 2022 Jun;82(8):865-887.
MG Michigan	https://mg-mi.org/prednisone-and-myasthenia-gravis/ [dostęp 07.08.2025 r.]
MGFA 2016	Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. <i>Neurology.</i> 2016 Jul 26;87(4):419-25.
MGFA 2021	Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. <i>Neurology.</i> 2021 Jan 19;96(3):114-122.
MGFA seronegative MG	https://myasthenia.org/understanding-mg/seronegative-mg-resource-center/ [dostęp 08.07.2025 r.]
MGFI	Myasthenia Gravis Foundation of America. What is Myasthenia Gravis. https://myasthenia.org/Understanding-MG/What-is-Myasthenia-Gravis [dostęp 08.07.2025 r.]
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.

Nagane 2017	Nagane Y, Murai H, Imai T, Yamamoto D, Tsuda E, Minami N, Suzuki Y, Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Suzuki H, Aoki M, Utsugisawa K. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2017 Feb 23;7(2):e013278.
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11096 [dostęp 04.07.2025 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.]
Omorodion 2017	Omorodion JO, Pines JM, Kaminski HJ. Inpatient cost analysis for treatment of myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2017 Dec;56(6):1114-1118.
Phillips 2003	Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2003 Sep;998:407-12.
Phillips 2016	Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. <i>F1000Res</i> . 2016 Jun 27;5:F1000 Faculty Rev-1513.
PTCHNM	https://www.ptchnm.org.pl/miastenia-objawy-diagnostyka-leczenie/ [dostęp 08.07.2025 r.]
Raport Miastenia 2023	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 2023b	Raport pt.: „ZDROWOTNE I PSYCHOSPOŁECZNE ASPEKTY ŻYCIA OSÓB Z MIASTENIĄ”. Sobierajski T. „Stowarzyszenie „Gioconda”; KnowPR. Warszawa, czerwiec 2023 r.
Raport Miastenia 2024	Raport 2024. Liczymy się z miastenią. Koszty medyczne, społeczne, systemowe. Modern Healthcare Institute. Warszawa, 2024.
Richaud-Patin 2004	Richaud-Patin Y, Vega-Boada F, Vidaller A, Llorente L. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders IV. P-glycoprotein overfunction in lymphocytes from myasthenia gravis patients. <i>Biomed Pharmacother</i> . 2004 Jun;58(5):320-4.
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 Aug;30(8):631-639.
Schepelmann 2010	Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, Heuss D, Vielhaber S, Mylius V, Kiefer R, Schrank B, Oertel WH, Dodel R. Socioeconomic

	burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. <i>J Neurol</i> . 2010 Jan;257(1):15-23.
Schneider-Gold 2019	Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2019 Mar 1;12:1756286419832242.
Schroeter 2018	Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenia Gravis - Exacerbation and Crisis. <i>Neurology International Open</i> 2018;02:E10-E15.
Sieb 2014	Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2014 Mar;175(3):408-18.
SMC 2024	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zilucoplan-zilbrysc-nonsub-smc2717/ [dostęp 04.07.2025 r.]
Sobieszczuk 2021	Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. <i>Neuroepidemiology</i> . 2021 Feb 19:1-8.
Sobieszczuk 2021b	Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2022 Apr;145(4):471-478.
Statystyki NFZ plazmaferenza	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1c?S.Name=PLAZMAFEREZA+LECZNICZA&S.Catalog=1c&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true [dostęp 08.07.2025 r.]
Stelmach 2020	Stelmach M. Data: 13.05.2020. Źródło: Menedżer Zdrowia/KL. Prof. Koltan o efektach terapii immunoglobulinami oraz problemach z dostępnością do tych leków. https://www.termedia.pl/mz/Prof-Koltan-o-efektach-terapii-immunoglobulinami-oraz-problemach-z-dostepnoscia-do-tych-lekow,37850.html [dostęp 08.07.2025 r.]
Stelmach 2020b	Stelmach M. Data: 07.04.2020. Źródło: Kurier Medyczny. Prof. Konrad Rejdak o przełomowym sposobie leczenia miastonii. https://www.termedia.pl/mz/Prof-Konrad-Rejdak-o-przelomowym-sposobie-leczenia-miastonii,36527.html [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.termedia.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.
Thanvi 2004	Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. <i>Postgrad Med J</i> . 2004 Dec;80(950):690-700.
Tran 2018	Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> . 2018 Aug;58(2):197-203.
Tworok 2010	Tworok S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Nov 11;8:129.
Uzupełnienie Ultomiris	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/AW/073_AW_ULtomiris_gMG_odpowied%C5%BA_MW_27.06.2024_czarne.pdf [dostęp 02.07.2025 r.]

- Vincent 2003** Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, Evoli A, Matthews I, Sims G, Dalton P, Jacobson L, Polizzi A, Blaes F, Lang B, Beeson D, Willcox N, Newsom-Davis J, Hoch W. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Sep;998:324-35.
- Vitturi 2019** Vitturi BK, Pellegrinelli A, Valerio BCO. Medication adherence in patients with myasthenia gravis in Brazil: a cross-sectional study. *Acta Neurol Belg.* 2020 Feb;120(1):83-89.
- Wendell 2011** Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011 Jan;1(1):16-22.
- Werneck 2002** Werneck LC, Scola RH, Germiniani FM, Comerlato EA, Cunha FM. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002 Sep;60(3-A):519-26.
- Wolfe 2021** Wolfe GI, Ward ES, de Haard H, Ulrichs P, Mozaffar T, Pasnoor M, Vidarsson G. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2021 Nov 15;430:118074. doi: 10.1016/j.jns.2021.118074.
- Zhao 2011** Zhao CB, Zhang X, Zhang H, Hu XQ, Lu JH, Lu CZ, Xiao BG. Clinical efficacy and immunological impact of tacrolimus in Chinese patients with generalized myasthenia gravis. *Int Immunopharmacol.* 2011 Apr;11(4):519-24.
- ZN 2024** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/gvs-advies-zilucoplan-zilbrysq> [dostęp 04.07.2025 r.]