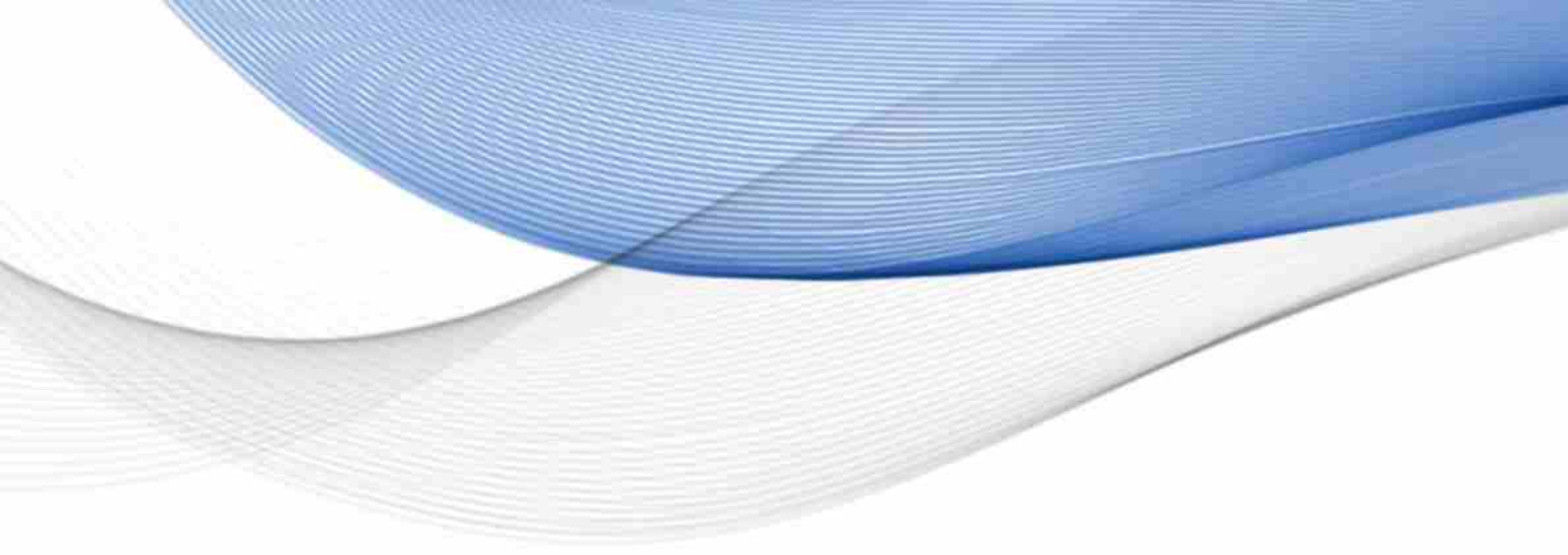




Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2026

Autorzy

[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

1	Aktualność przedstawionej dokumentacji	3
1.1	Uwaga 1.....	3
1.1.1	Analiza kliniczna	3
1.1.2	Analiza ekonomiczna	32
1.1.3	Analiza problemu decyzyjnego.....	38
2	Analiza kliniczna (AKL).....	64
2.1	Uwaga 1.....	64
2.2	Uwaga 2.....	65
3	Analiza ekonomiczna (AE)	67
3.1	Uwaga 1.....	67
4	Analiza wpływu na budżet (BIA).....	69
4.1	Uwaga 1.....	69
5	Wskazanie źródeł danych.....	71
5.1	Uwaga 1.....	71
6	Dodatkowe uwagi	72
6.1	Uwaga 1.....	72
	Spis tabel	74
	Spis rycin	76
	Bibliografia	78

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga 1

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 23.10.2025 r. (data ostatniego wyszukiwania w AKL: 08.07.2025 r., AE: 08.07.2025 r., informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: 11.07.2025 r. oraz wytycznych klinicznych i rekomendacji refundacyjnych). Proszę o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów naukowych, wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przed i po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź:

Aktualizację przeglądów przedstawiono poniżej.

1.1.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna - wyszukiwanie badań

Poniżej przedstawiono aktualizację wyszukiwania badań w ramach Analizy klinicznej.

Strategia wyszukiwania

Tab. 1. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	18 087
#2	myasthenia	23 575
#3	#1 OR #2	24 186
#4	"zilucoplan"[Supplementary Concept]	11
#5	zilucoplan	77
#6	#4 OR #5	77
#7	#3 AND #6	57

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'myasthenia gravis'/exp	34 256
#2	myasthenia	39 486
#3	#1 OR #2	39 486
#4	'zilucoplan'/exp	317
#5	zilucoplan	323
#6	#4 OR #5	323

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#7	#3 AND #6	219

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	401
#2	myasthenia	1 306
#3	#1 OR #2	1 317
#4	zilucoplan	66
#5	#3 AND #4	48

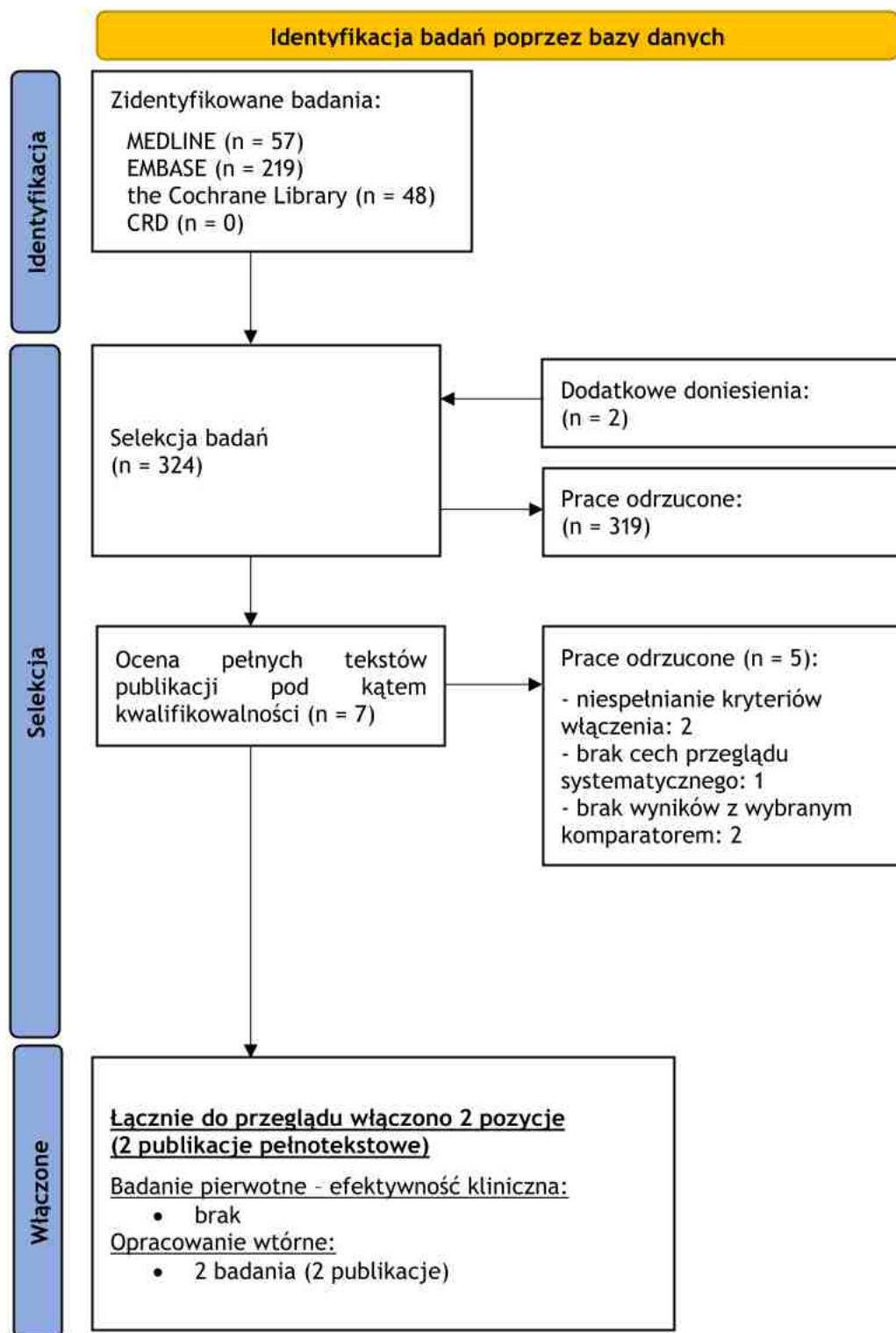
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 05.03.2026 r.

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

Wyniki wyszukiwania

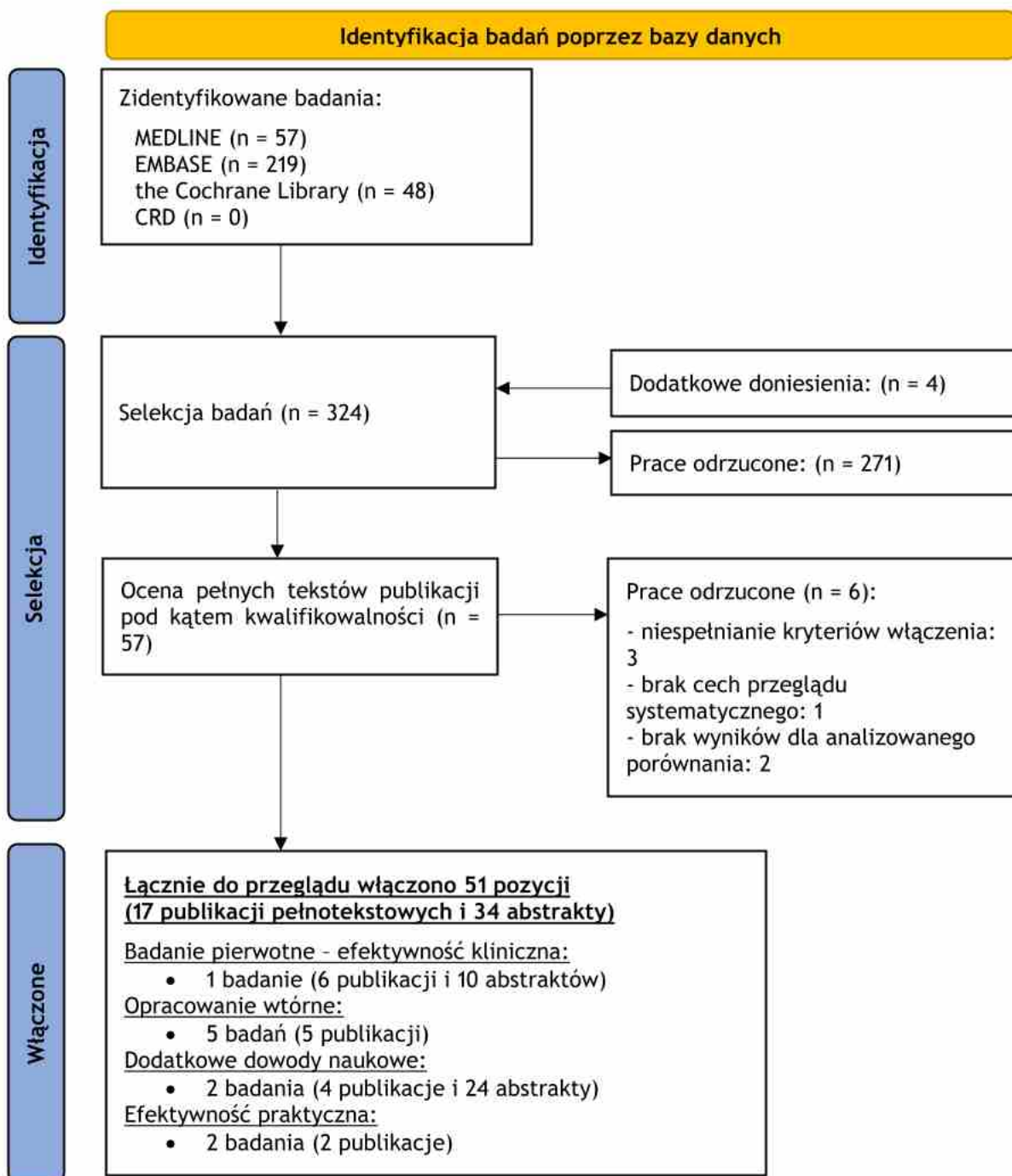
Porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem

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



Porównanie z placebo

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



Spis badań włączonych i wykluczonych

Tab. 5. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
PORÓWNANIE Z EFGARTIGIMODEM I RAWULIZUMABEM		
Opracowania wtórne		
1	Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
2	Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867.
PORÓWNANIE Z PLACEBO		
Badania pierwotne		
1	RAISE	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmiłowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Neurol.</i> 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508. Utsugisawa K, Deguchi K, Konno S, Masuda M, Minami N, Murai H, et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the phase III randomized RAISE study. <i>Clin Exp Neuroimmunol.</i> 2023. https://doi.org/10.1111/cen3.12766 Howard J.F., Utsugisawa K., Leite M.I., Boroojerdi B., Vanderkelen M., Genge A. Daily self-injection of zilucoplan improved symptoms in people with generalized myasthenia gravis in the RAISE clinical study: a Plain Language Summary of Publication. <i>Future Neurology</i> 2025 20:1 Article Number 2459587. Utsugisawa K, Masuda M, Boroojerdi B, Grimson F, Howard JF Jr; RAISE Study Team. Efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis who have not previously received immunoglobulin or plasma exchange: A subgroup analysis from the Phase 3 RAISE study. <i>J Neurol Sci.</i> 2025 Jul 15;474:123550. doi: 10.1016/j.jns.2025.123550. de la Borderie G, Chimits D, Boroojerdi B, Brock M, Duda PW, Grimson F, Mahoney P, Strimenopoulou F, Cutter G, Aban I, Brauner S, Petersson M, Howard JF Jr, Bennett N. Maintenance of zilucoplan efficacy in patients with generalised myasthenia gravis up to 24 weeks: a model-informed analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2024 Sep 21;17:17562864241279125. doi: 10.1177/17562864241279125. Weiss MD, Freimer M, Leite MI, Maniaol A, Utsugisawa K, Bloemers J, Boroojerdi B, Howard E, Savic N, Howard JF Jr. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol.</i> 2024 May;271(5):2758-2767. doi: 10.1007/s00415-024-12209-3. <u>Abstrakty:</u> Boroojerdi B., Grimson F., Howard J.F. Efficacy of zilucoplan in gMG without prior Ig or plasma exchange in RAISE study. <i>Clinical Neurology</i> 2024 64 Supplement 1 (S239-).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Channa H., Saskia B., Raul J.-M., Leite M., Angelina M., Malgorzata Z., Babak B., Petra D., Borderie Guillemette D.L., James H. Subgroup outcomes from RAISE: a randomised, phase 3 trial of zilucoplan in generalised myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2023 94 Supplement 1 (A81-). Grimson, F., et al. (2023). "CO128 Health-Related Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis- the Relationship between MG-ADL and EQ-5D-5L in the RAISE Study." <i>Value in Health</i> 26(12): S37. Hanna, S., et al. Effect of Zilucoplan on Myasthenia Gravis-Specific Outcome Subdomain Scores in RAISE: A Phase 3 Study. <i>BMJ Neurology Open.</i> 2025; 7, A12 Leite, M., et al. (2022). "Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Safety and Tolerability Results From the Phase 3 Randomised RAISE Study." <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 9: S241-S242. Masuda, M., et al. (2023). "Outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> 14(1): 69-70. Suzuki, Y., et al. (2023). "Efficacy and safety of zilucoplan in Myasthenia Gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial." <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> 14(1): 70. Vu, T., et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Myasthenia Gravis: Responder analysis from the randomized Phase 3 RAISE trial. <i>Muscle and Nerve.</i> 2022; 66: S108-S109. Weiss, M. D., et al. (2023). "Subgroup outcomes from RAISE: A randomized, Phase 3 trial of zilucoplan in generalized Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 100(17). Weiss, M., et al. (2025) Effect of Zilucoplan on Myasthenia Gravis-Specific Outcome Subdomain Scores in RAISE: a Phase 3 Study (S34.004). <i>Neurology</i> 104, 1803 DOI: 10.1212/WNL.0000000000208755.
Opracowanie wtórne		
1	Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226. PMID: 38022544; PMCID: PMC10663412.
2	Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872. Epub 2023 May 30. PMID: 37204031.
3	Zhong 2024	Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol.</i> 2024 Oct 28;15:1479685. doi: 10.3389/fneur.2024.1479685.
4	NICE 2024	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 26.09.2024 r.]
5	CADTH 2025	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
Dodatkowe dowody naukowe		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Howard 2020	Publikacja pełnotekstowa: Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2020 May 1;77(5):582-592. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125. PMID: 32065623; PMCID: PMC7042797. Abstrakty: Howard, J., et al. (2018). "RA101495, a subcutaneously-administered peptide inhibitor of complement component C5 for the treatment of Myasthenia Gravis: Phase 2 design." <i>Muscle and Nerve</i> 58: S108. Howard, J., et al. (2019). "Zilucoplan, a self-administered subcutaneous peptide inhibitor of complement component 5 (C5) for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: phase 2 results." <i>Muscle and Nerve</i> 60(SUPPL 1): S129. Howard, J. F., et al. (2019). "Zilucoplan, a subcutaneously self administered peptide inhibitor of complement component 5 (C5), for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>European Journal of Neurology</i> 26: 41.
2	RAISE-XT	Publikacje: 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. Hewamadduma C, Freimer M, Genge A, Leite MI, Utsugisawa K, Vu T, Boroojerdi B, Grimson F, Savic N, Vanderkelen M, Howard JF Jr; RAISE-XT study team. Changes in corticosteroid and non-steroidal immunosuppressive therapy with long-term zilucoplan treatment in generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol.</i> 2025 Jun 12;272(7):457. doi: 10.1007/s00415-025-13113-0. Weiss, M.D., Freimer, M., Leite, M.I. <i>et al.</i> Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. <i>J Neurol</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s00415-024-12209-3 Abstrakty: Antozzi, C., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Acta Myologica</i> 42: 58. Blanchard, O., et al. Early and sustained response over time with zilucoplan in generalised Myasthenia Gravis: 120-week post hoc analysis of RAISE-XT. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences.</i> 2025; 52, S40. Boroojerdi B., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Leite M., Beau Lejdstrom R., Grimson F., Savic N., Howard J. Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: an interim analysis of RAISE-XT. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2024 43 Supplement 1 Article Number 104441.636. Channa H., Angela G., Miriam F., Leite M.I., Raphaëlle B.L., Babak B., Fiona G., Natasa S., Jr James F.H. CORTICOSTEROID DOSE TAPERING IN patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: interim analysis of RAISE-XT. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2024 95 Supplement 2 (A45-A46).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Falso, S., et al. Corticosteroid dose tapering during treatment with zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: 120-week follow-up RAISE-XT. <i>Neurological Sciences</i>. 2024; 45, S512-s513. Farmakidis, C. & Leite, M. & Bresch, S. & Freimer, M. & Genge, A. & Hewamadduma, C. & Hussain, Y. & Maniaol, A. & Mantegazza, R. & Śmilowski, M. & Utsugisawa, K. & Duda, Petra & Boroogerdi, B. & Vanderkelen, M. & Borderie, G. & Bloemers, Jos & Howard, James. (2023). P273 Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in myasthenia gravis: RAISE-XT interim analysis. <i>Neuromuscular Disorders</i>. 33. S178. 10.1016/j.nmd.2023.07.440. Frangiamore, R., et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT. <i>Neurological Sciences</i>. 2024; 45, S515. Freimer, M., et al. (2023). "RAISE-XT: An interim analysis of safety and efficacy in an open-label extension study of zilucoplan in patients with Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 100(17) Genge, A., et al. (2023). "Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in Myasthenia Gravis: RAISE-XT interim analysis." <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 455 Genge, A., et al. (2023). "Safety and tolerability of zilucoplan in RAISE-XT: a multicenter, open-label extension study in patients with myasthenia gravis." <i>BMJ Neurology Open</i> 5(suppl 1): A18. Genge, A., et al. (2024). "Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S31. Genge, A., et al. (2024). "Long-term safety and efficacy of zilucoplan in myasthenia gravis: additional interim analyses of RAISE-XT." <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 51: S30-S31. Genge A., Hussain Y., Kaminski H.J., Leite M.I., Mantegazza R., Vu T., Brock M., Boroogerdi B., Vanderkelen M., De La Borderie G., Duda P.W., Howard J.F. RAISE-XT: Safety of zilucoplan in patients with myasthenia gravis [Encore Presentation]. <i>Clinical Neurology</i> 2023 63 Supplement 1 (S251-). Hewamadduma, C., et al. Response over time with zilucoplan in generalized myasthenia gravis: Post hoc analysis of RAISE-XT 60-week follow-up. <i>European Journal of Neurology</i>. 2024; 31. Howard J.F., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Hussain Y., Maniaol A., Mantegazza R., Smilowski M., Utsugisawa K., Vu T., Weiss M., Duda P., Boroogerdi B. Long-term Safety and Efficacy of Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Additional Interim Analyses of RAISE-XT. <i>Neurology</i> 2024 102:17 Supplement 1. Howard J. et al. Long-term zilucoplan in generalized myasthenia gravis: 96-week follow-up interim analysis of RAISE-XT. <i>European Journal of Neurology</i> 2024 31 Supplement 1. Howard, J., et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in gMG: 120-week interim analysis of RAISE-XT. <i>Clinical Neurology</i>. 2025; 65, S251. Leite M.I., Angela G., Renato M., Kimiaki U., Petra D., Babak B., Mark V., De La Borderie G., James H. RAISE-XT: interim analysis of an open-label extension study of zilucoplan in patients with myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2023 94 Supplement 1 (A81-A82). Leite M.I., et al. Long-Term safety and efficacy of zilucoplan in generalised myasthenia gravis: 120-week interim analysis of RAISE-xt. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i>. 2024; 95, A1.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Leite, M., et al. Long-term zilucoplan in generalized myasthenia gravis: 96-week follow-up interim analysis of RAISE-XT. European Journal of Neurology. 2024; 31. Murai, H., et al. Sustained minimal symptom expression in generalized myasthenia gravis: A 120-week post hoc analysis of RAISE-XT. Journal of the Neurological Sciences. 2025; 480.
Efektywność praktyczna		
1	Di Stefano 2025	Di Stefano, V., et al. Early real-life experience on Zilucoplan for generalized myasthenia gravis: ZILU25 multicenter observational study. J Neurol Sci. 2025; 479: 125671.
2	Di Martino 2025	Di Martino G, Rini N, Bonaventura A, Trovato M, Maccora S, Lima SM, La Seta C, Brighina F, Di Stefano V. Complement Inhibitors in Generalized Myasthenia Gravis: Comparison of Administration Schedules, Efficacy, and Safety. J Clin Med. 2025 Nov 19;14(22):8205. doi: 10.3390/jcm14228205.

Tab. 6. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
PORÓWNANIE Z EFGARTIGIMODEM I RAWULIZUMABEM		
Opracowania wtórne		
1	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec;30(12):1231-1240. doi: 10.1080/13543784.2021.2010704. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34821184.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
2	Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. CNS Drugs. 2024 Feb;38(2):93-104.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
3	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.	Brak cech przeglądu systematycznego
4	NICE. Single Technology Appraisal. Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis [ID4008]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11096/documents/committee-papers [dostęp 26.09.2024 r.]	Brak wyników w porównaniu z wybranym komparatorem
5	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]	Brak wyników w porównaniu z wybranym komparatorem
PORÓWNANIE Z PLACEBO		
Opracowania wtórne		
1	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec;30(12):1231-1240. doi: 10.1080/13543784.2021.2010704. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34821184.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup

N r	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Cortés-Vicente, E., et al. Assessing the Value Contribution of Vyvgart(®) (Efgartigimod Alfa) in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis with Acetylcholine Receptor Antibody in Spain Through Multi-criteria Decision Analysis. <i>Adv Ther.</i> 2026 Jan 27. doi: 10.1007/s12325-026-03490-x. Online ahead of print.	Brak wyników dla analizowanego porównania na podstawie badań klinicznych
3	Gilhus NE, Jacob S, Hashim M, Sanden SV, Drudge C, Nero A, Singh S, Gandhi K, Hutton B. Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons. <i>J Comp Eff Res.</i> 2025 Jun;14(6):e250009. doi: 10.57264/cer-2025-0009.	Brak wyników dla analizowanego porównania
4	Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>CNS Drugs.</i> 2024 Feb;38(2):93-104.	Włączone badanie Howard obejmowało <20 pacjentów w każdej z grup
5	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. <i>Adv Ther.</i> 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.	Brak cech przeglądu systematycznego
Efektywność praktyczna		
1	Jackson, L., et al. Exacerbation and myasthenic crisis in generalized myasthenia gravis: real-world healthcare resource utilization and cost burden in the United States. <i>Current Medical Research and Opinion.</i> 2025; 41(9): 1735-1751.	Brak wyników dla analizowanej interwencji

Dodatkowe wyniki analizy klinicznej

Porównanie z placebo

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono następujące publikacje, które zostały włączone do przeglądu:

- 2 dodatkowe referencje do badania RAISE (Hanna 2025, Vu 2022);
- 9 dodatkowych referencji do badania RAISE-XT (abstrakty: Blanchard 2025, Falso 2024, Frangiamore 2024, Hewamadduma 2024, Howard 2024b, Howard 2025, Leite 2024, Leite 2024, Murai 2025).

Poniżej opisano wyniki w zidentyfikowanych referencjach do badań klinicznych, które nie zostały uwzględnione w *Analizie klinicznej*.

W abstrakcie Blanchard 2025 przedstawiono dodatkowe wyniki badania RAISE-XT dotyczące utrzymywania się wczesnej odpowiedzi na leczenie. Spośród 93 pacjentów przydzielonych w badaniu do grupy zilukoplanu odpowiednio 43,0% (n=40/93) i 33,3% (n=31/93) odpowiedziało na leczenie wg skali MG-ADL i QMG w 1. tygodniu. Od uzyskania odpowiedzi w 1. tygodniu do 12. tygodnia odpowiednio 98,9% (mediana; zakres: 5,8-99,2) i 99,0% (mediana; zakres: 52,5-99,2) czasu utrzymywała się odpowiedź na leczenie. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie w 1. tygodniu, do 120. tygodnia 84,6% (mediana; zakres: 0,0-98,3) do 66,7% (mediana; zakres: 0,0-98,9) czasu w przypadku MG-ADL i QMG

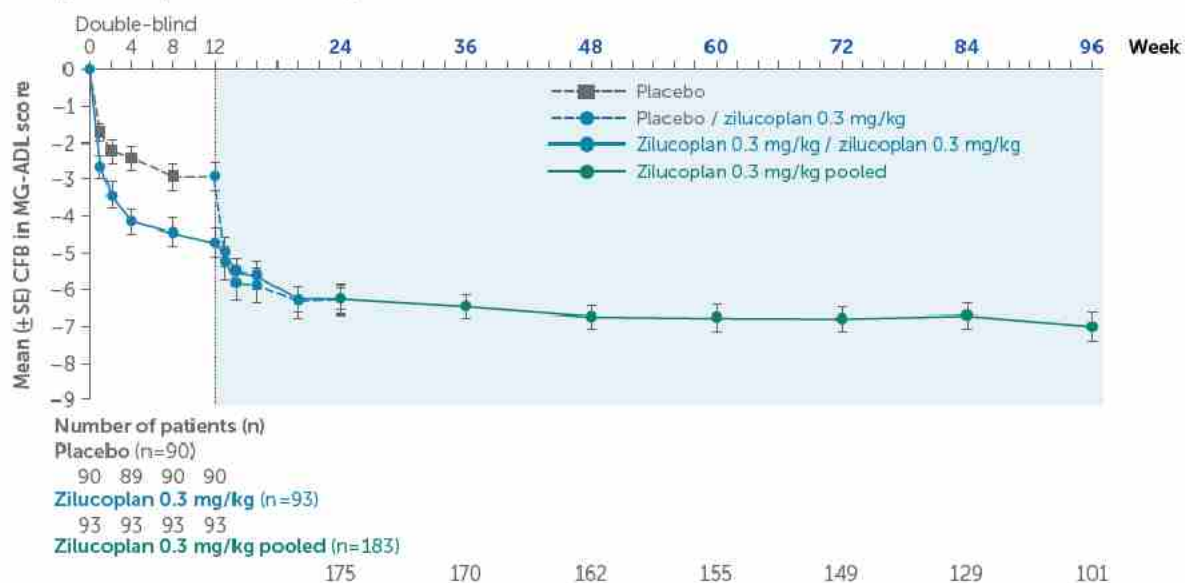
utrzymywała się odpowiedź na leczenie, przy czym większość pacjentów odpowiedziała na leczenie dopiero w dalszej części badania. Podsumowując, u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zilukoplanem wystąpiła wcześniej (w 1. tygodniu), czas odpowiedzi utrzymywał się długo do 120. tygodnia. Wyniki wskazują na szybką i utrzymującą się skuteczność długotrwałego leczenia zilukoplanem.

W abstraktach Leite 2024 i Howard 2024b przedstawiono wyniki badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (mediana czasu ekspozycji wyniosła 1,8 roku [zakres: 0,11; 5,1;] N=200).

Istotną klinicznie poprawę wyników w skali MG-ADL odnotowano już w pierwszym tygodniu od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem, a następnie obserwowano pogłębianie się odpowiedzi na leczenie do 24. tygodnia terapii. Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie Howard 2024b, utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego w zakresie MG-ADL potwierdzono w długoterminowej obserwacji, obejmującej okres do 96. tygodnia u pacjentów kontynuujących leczenie zilukoplanem (Ryc. 3) (Howard 2024b). Pacjenci otrzymujący zilukoplan w badaniach z podwójnie ślepą próbą uzyskiwali większą redukcję nasilenia objawów mierzoną skalą MG-ADL niż uczestnicy otrzymujący placebo. Co istotne, u osób, które w badaniu RAISE-XT przechodziły z placebo na terapię zilukoplanem, odnotowano wyraźną poprawę już po rozpoczęciu aktywnego leczenia, a następnie dalszą stabilizację korzystnego efektu z ciągłą poprawą do 24. tygodnia, która osiągała stabilizację do 96. tygodnia obserwacji.

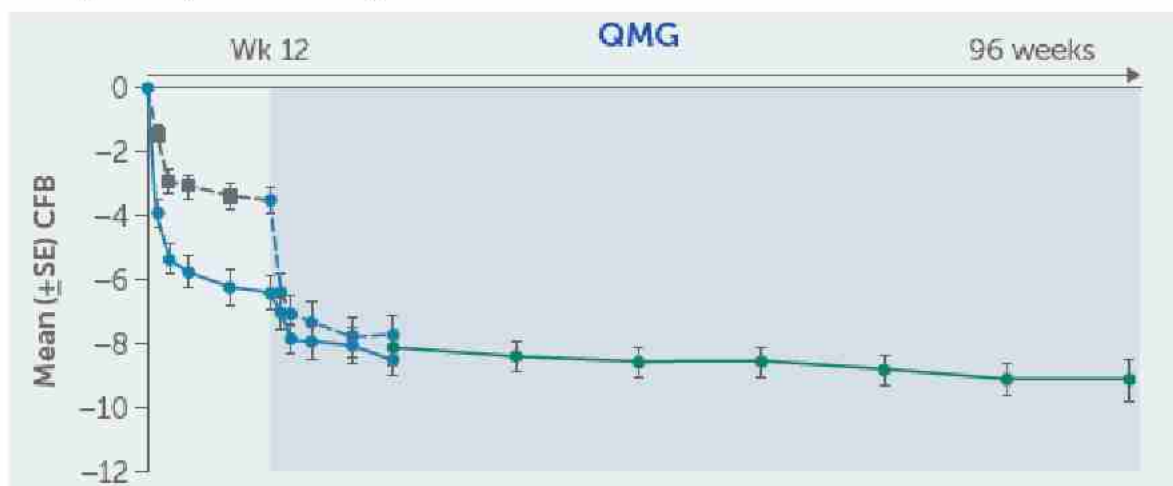
Wyniki przedstawione w abstrakcie Howard 2024b wskazują, że poprawa wyników MG-ADL utrzymywała się do 96. tygodnia u pacjentów otrzymujących łącznie zilukoplan (Ryc. 3).

Ryc. 3. Zmiany wyników MG-ADL w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).

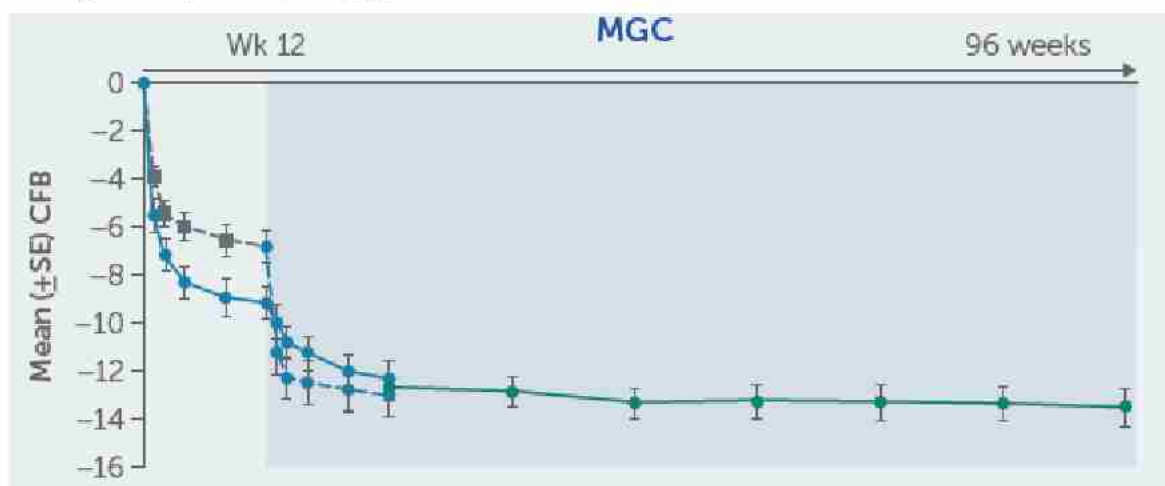


Utrzymującą się poprawę średniej zmiany wyniku do 96. tygodnia obserwowano również w przypadku QMG, MGC, MG-QoL 15r i skróconej formy Neuro-QoL (Ryc. 4, Ryc. 5, Ryc. 6, Ryc. 7).

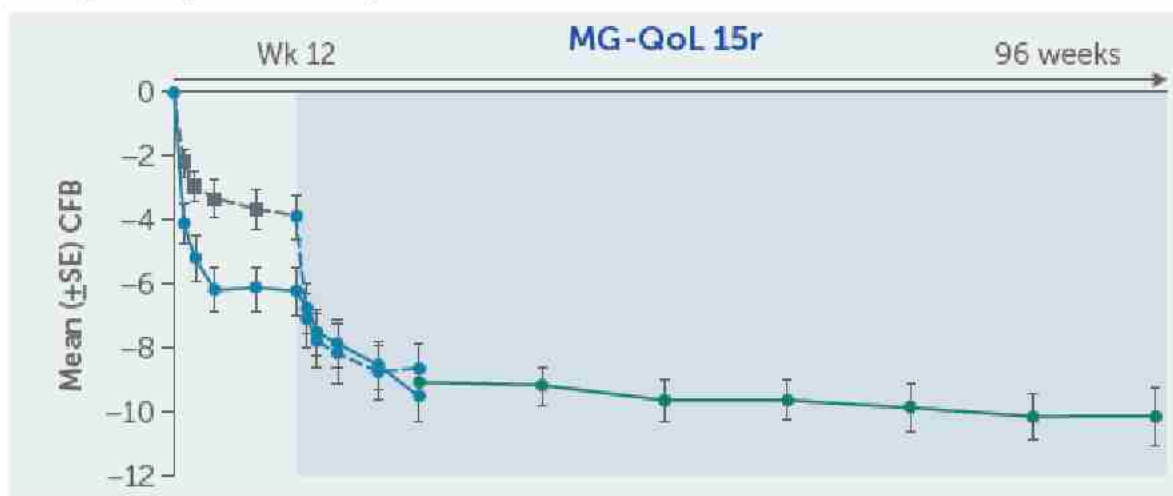
Ryc. 4. Zmiany wyników QMG w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).



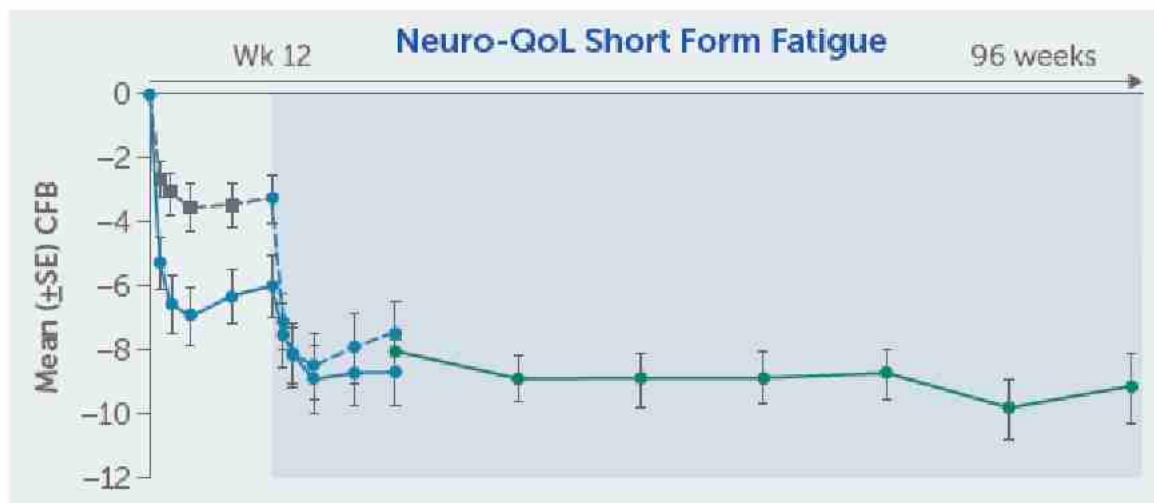
Ryc. 5. Zmiany wyników MGC w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).



Ryc. 6. Zmiany wyników MG-QoL 15r w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).



Ryc. 7. Zmiany wyników Neuro-QoL w domenie dotyczącej zmęczenia w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).

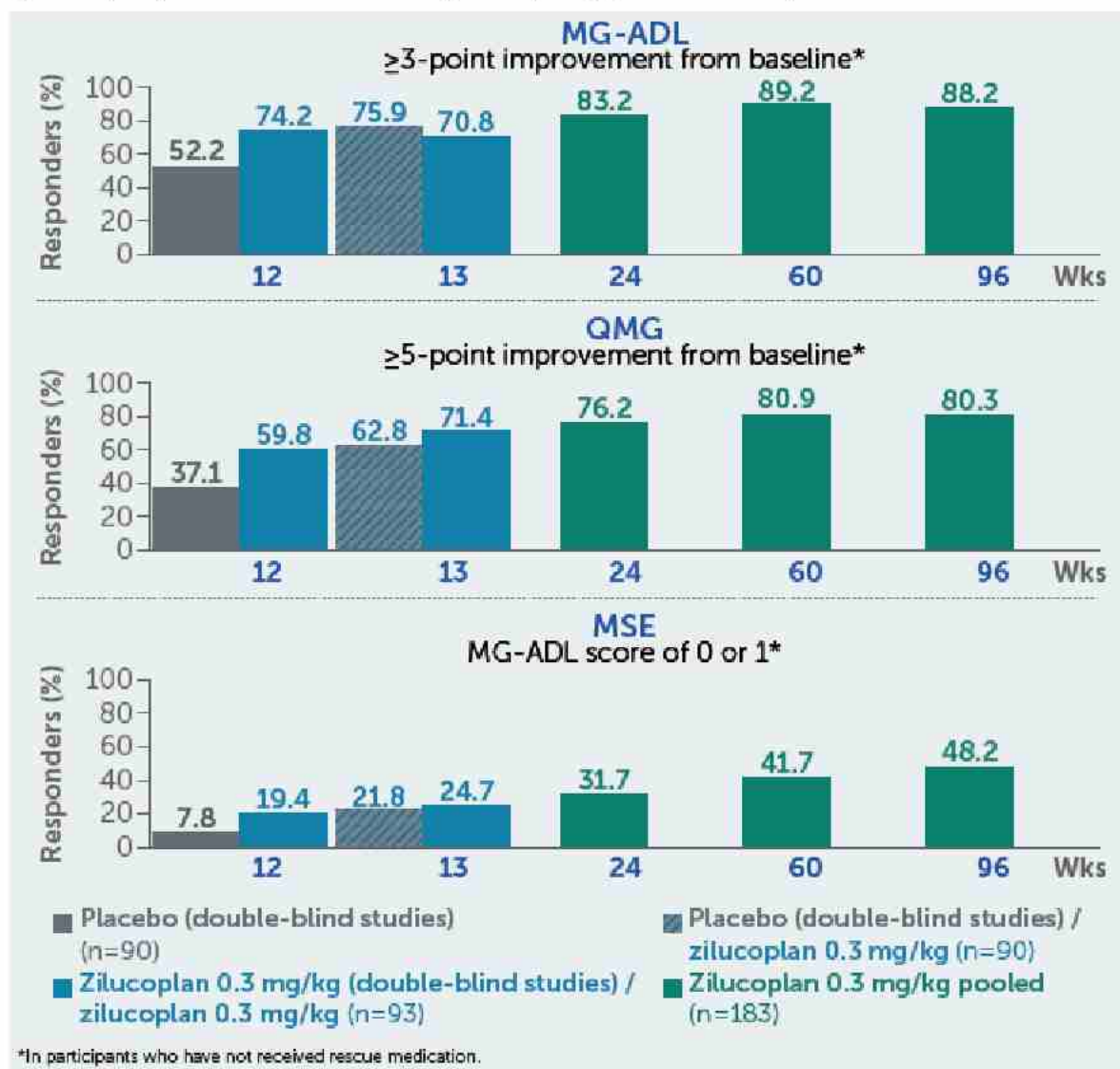


Na początku badania RAISE-XT (badanie z podwójnie ślepą próbą, 12. tydzień), wskaźniki odpowiedzi MG-ADL (≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL bez konieczności stosowania terapii ratunkowej¹), QMG (≥ 5 -pkt. redukcja wyniku QMG bez konieczności stosowania terapii ratunkowej²) i MSE (wynik MG-ADL w zakresie 0-1 pkt) wyniosły odpowiednio 74,2%, 59,8% i 19,4% dla zilukoplanu (n = 93) oraz 52,2%, 37,1% i 7,8% dla placebo (n = 90). W 96. tygodniu połączone wskaźniki odpowiedzi MG-ADL, QMG i MSE dla zilukoplanu (n = 183) poprawiły się do 88,2%, 80,3% i 48,2% (Howard 2024b, Leite 2024).

¹ dla skali MG-ADL za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o 2 punkty;

² dla skali QMG za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o 3 punkty.

Ryc. 8. Odsetki pacjentów w badaniu RAISE-XT, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt., QMG ≥ 5 pkt., minimalne nasilenie objawów (MSE) (Howard 2024b).



W 120. tygodniu średnia redukcja wyniku MG-ADL w porównaniu do wartości wyjściowej w podwójnie ślepej próbie u zbiorczo leczonych pacjentów przyjmujących zilukoplan w dawce 0,3 mg/kg wyniosła 7,14 (SE 0,44) (Frangiamore 2024, Howard 2025, Leite 2024).

Działania niepożądane wystąpiły u 191 z 200 pacjentów (95,5%). Trzy najczęstsze działania niepożądane to COVID-19. Ogółem 71 pacjentów (35,5%) zgłosiło ciężkie działania niepożądane, z których cztery uznano za związane z leczeniem.

Należy podkreślić, że dodatkowe wyniki nie zmieniają wnioskowania z badania RAISE-XT przedstawionego w Analizie klinicznej. Zilukoplan wykazuje trwałą, utrzymującą się do 120 tygodnia skuteczność w zakresie zmiany wyniku MG-ADL oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania.

Porównanie z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia.

Efektywność praktyczna

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono również 2 publikacje dotyczące oceny stosowania zilukoplanu w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Di Martino 2025 i Di Stefano 2025).

Badanie **Di Stefano 2025 (ZILU25)** to wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu u pacjentów z uogólnioną miastenią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie to było częścią programu wczesnego dostępu (EAP MG0025IT, wersja 12 lipca 2023 r.), mającego na celu zapewnienie kwalifikującym się pacjentom z uogólnioną miastenią dostępu do leczenia zilukoplanem przed jego zatwierdzeniem regulacyjnym. W badaniu wzięło udział trzynaście wyspecjalizowanych włoskich ośrodków referencyjnych dla miastonii. Dane zbierano retrospektywnie z dokumentacji medycznej każdego uczestniczącego ośrodka w okresie od stycznia do marca 2025 r. Lokalne bazy danych stanowiły główne źródło ekstrakcji danych.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- 1) leczenie zilukoplanem w ramach rutynowej praktyki klinicznej rozpoczętej w ramach programu EAP;
- 2) wiek 18 lat lub więcej w momencie wyrażenia świadomej zgody i rozpoczęcia leczenia;
- 3) klasyfikacja *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb;
- 4) stan po interwencji niezmienny lub pogorszony po leczeniu kortykosteroidami (CS) i/lub jednym innym NSIST, podawanym w odpowiednich dawkach i przez wystarczająco długi czas, ale z utrzymującymi się objawami lub działaniami niepożądanymi, które upośledzają funkcjonowanie lub stanowią przeciwwskazanie do leczenia CS i/lub NSIST, w ocenie zarówno pacjenta, jak i lekarza prowadzącego, zgodnie z wymogami EAP
- 5) minimalny okres obserwacji 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem.

Pacjenci wcześniej zakwalifikowani do badania RAISE zostali wykluczeni.

Zilukoplan podawano codziennie w formie podskórnej w dawce 0,3 mg/kg (w amputkostrykawkach 16,6 mg, 23 mg lub 32,4 mg, w zależności od masy ciała). W razie konieczności klinicznej z powodu nasilenia objawów lub ryzyka przełomu miastenicznego, pacjentom wolno było podawać dożylnie immunoglobuliny (IVIg) lub PLEX jako terapię ratunkową, skojarzoną z zilukoplanem. Zilukoplan był dostarczany przez firmę UCB w ramach programu EAP we Włoszech.

W badaniu uwzględniono 54 pacjentów leczono zilukoplanem i obserwowano przez okres od 4 do 48 tygodni. Średni wiek wynosił 57,5 (SD 14,5 lat), z czego 69% stanowiły kobiety, a pacjenci mieli wysokie obciążenie chorobami współistniejącymi (93%). Wczesny początek miastonii odnotowano u 54% pacjentów, ze średnim wiekiem w momencie zachorowania 46,8 (SD 17,8 lat) i średnim czasem trwania choroby 10,7 lat. Wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Charakterystyka pacjentów w badaniu Di Stefano 2025.

Charakterystyka	ZILU (N=54)
Wiek, średnia (SD), lata	57,5 (14,5)
Wiek w chwili zachorowania, średnia (SD), lata	46,8 (17,8)
Kobiety, n (%)	37 (69)
Masa ciała, średnia (SD), kg	81,1 (20,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD), lata	10,7 (9,6)
Tymektomia, n (%)	31 (57)
Grasiczak, n (%)	22 (41)
Choroby współistniejące, n (%)	50 (93)
Liczba chorób współistniejących, średnia (SD)	3,3 91,9)
Oporność na leczenie, n (%)	30 (56)
Dawka prednizonu, średnia (SD), mg/d	20,5 (13,1)
Wynik MG-ADL, średnia (SD)	8,0 (3,0)
Wynik QMG, średnia (SD)	13,9 (5,2)
Wynik MGC, średnia (SD)	14,1 (7,0)
Wynik MG-QoL 15r, średnia (SD)	21,2 (14,2)
Hospitalizacja w poprzednim roku, n (%)	28 (52)
Leczeni ratunkowe w poprzednim roku, n (%)	45 (83)
Stosowane leczenie, n (%)	
pirydostygmina	53 (98)
prednizon	53 (98)
azatiopryna	39 (72)
IVIg	35 (65)
długotrwały PLEX	19 (35)
mykofenolan mofetylu	18 (33)
inhibitor FcRn	8 (15)
cyklosporyna	7 (13)
inhibitor układu dopełniacza	4 (7)
metotreksat	1 (2)
rytuksymab	1 (2)
Klasyfikacja MGFA, n (%)	
klasa IIA	5 (9)
klasa IIb	14 (26)
klasa IIIA	15 928)
klasa IIIb	14 (26)
klasa IVA	2 (4)
klasa IVB	4 (7)
Typ miastonii, n (%)	
Wczesny początek	29 (54)
Późny początek	25 (46)

IVIg - immunoglobuliny dożylnie; FcRn - noworodkowy fragment krystalizujący receptor; PLEX - wymiana osocza; QMG - ilościowa skala miastonii.

Zilukoplan poprawił wyniki w skalach klinicznych i kwestionariuszach, ze znaczącą redukcją dawki prednizonu, porównując dane wyjściowe z danymi z 24-tygodniowego okresu obserwacji (Ryc. 9, Ryc. 10 A). W Tab. 8 przedstawiono redukcję wyników MG-ADL, QMG i MGC od momentu rozpoczęcia stosowania zilukoplanu, a także redukcję dawki kortykosteroidów. W Tab. 9. przedstawiono skumulowane odpowiedzi w skali MG-ADL (≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej), QMG (≥ 5 -pkt. redukcja wyniku QMG w stosunku do wartości wyjściowej) i MSE (wyniki MG-ADL 0 lub 1) u pacjentów, którzy ukończyli każdy punkt czasowy obserwacji.

Tab. 8. Średnie wartości wyjściowe MG-ADL i QMG oraz różnice średnich dla pacjentów, którzy ukończyli 24-tygodniową obserwację (36 pacjentów w grupie MG-ADL, QMG i prednizonu oraz 16 pacjentów w grupie MGC).

	Wartość wyjściowa	1. tydzień	4. tydzień	12. tydzień	24. tydzień
MG-ADL*	8,34 (0,44)	-2,00 (0,38)	-3,94 (0,46)	-5,08 (0,49)	-5,46(0,58)
QMG*	14,58 (0,79)	-1,76 (0,42)	-4,18 (0,55)	-6,15 (0,84)	-5,88 (0,94)
MGC*	14,96 (1,35)	-1,92 (1,31)	-6,54 (0,73)	-8,04 (1,23)	-7,88 (1,10)
Prednizon**	20,74 (2,34)	-0,97 (0,43)	-2,64 (0,66)	-5,42 (0,93)	-8,38 (1,49)

Wartości wyrażono jako średnią $\pm$ SD. MG-ADL, aktywność życia codziennego w miastonii; MGC, złożony wskaźnik miastonii; QMG, ilościowy wskaźnik miastonii; *Średni wynik na początku badania i średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie obserwacji; *Średnia dawka na początku badania i średnia zmiana dawki w trakcie obserwacji.

Tab. 9. Skumulowane odpowiedzi w skali MG-ADL, QMG i MSE w kolejnych punktach obserwacji.

	1. tydzień	4. tydzień	12. tydzień	24. tydzień	48. tydzień
MG-ADL*	19/54 (35,2%)	35/54 (64,8%)	34/45 (75,6%)	29/36 (82,9%)	16/18 (88,9%)
QMG**	7/52 (13,0%)	21/54 (39,0%)	25/43 (58,1%)	24/36 (66,7%)	11/18 (57,9%)
MSE***	4/54 (7,4%)	9/54 (16,7%)	13/45 (28,9%)	14/36 (38,9%)	10/18 (55,6%)

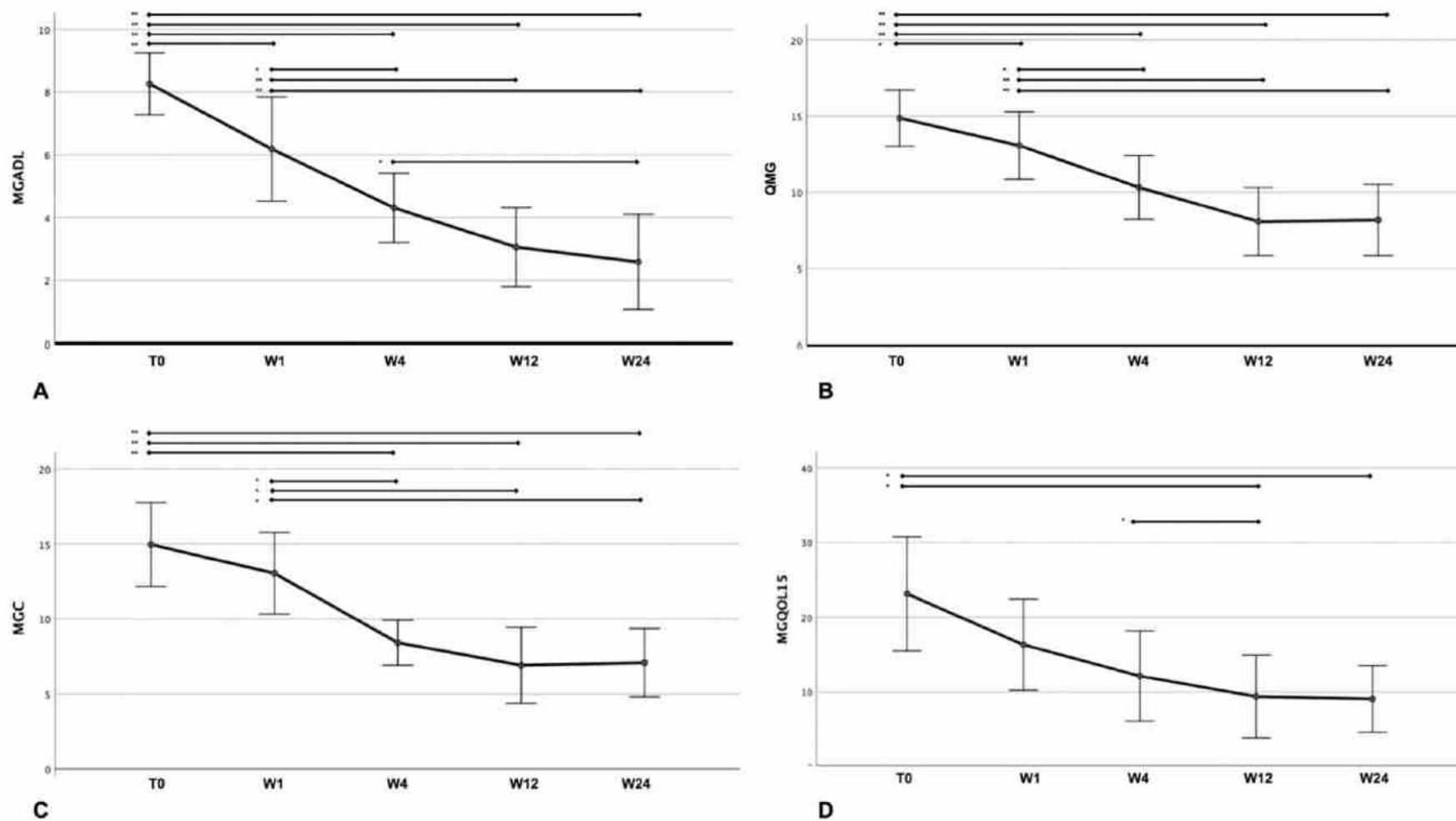
* ≥ 3 pkt. redukcja wyniku MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej³; ** ≥ 5 -pkt. redukcja wyniku QMG w stosunku do wartości wyjściowej⁴; ***wyniki MG-ADL 0 lub 1.

Szybszą i wyraźniejszą redukcję dawki prednizonu uzyskano u pacjentów przyjmujących na początku dawkę prednizonu powyżej 20 mg ($p < 0,001$; Ryc. 10 B). Co więcej, zaprzestanie stosowania sterydów osiągnięto u 11% pacjentów (Ryc. 10 C), a większość pacjentów istotnie zmniejszyła całkowite stosowanie sterydów w trakcie obserwacji, przy czym ponad 50% pacjentów przyjmowało dawki poniżej 10 mg podczas ostatniej wizyty kontrolnej (Ryc. 10 D).

³ dla skali MG-ADL za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o 2 punkty;

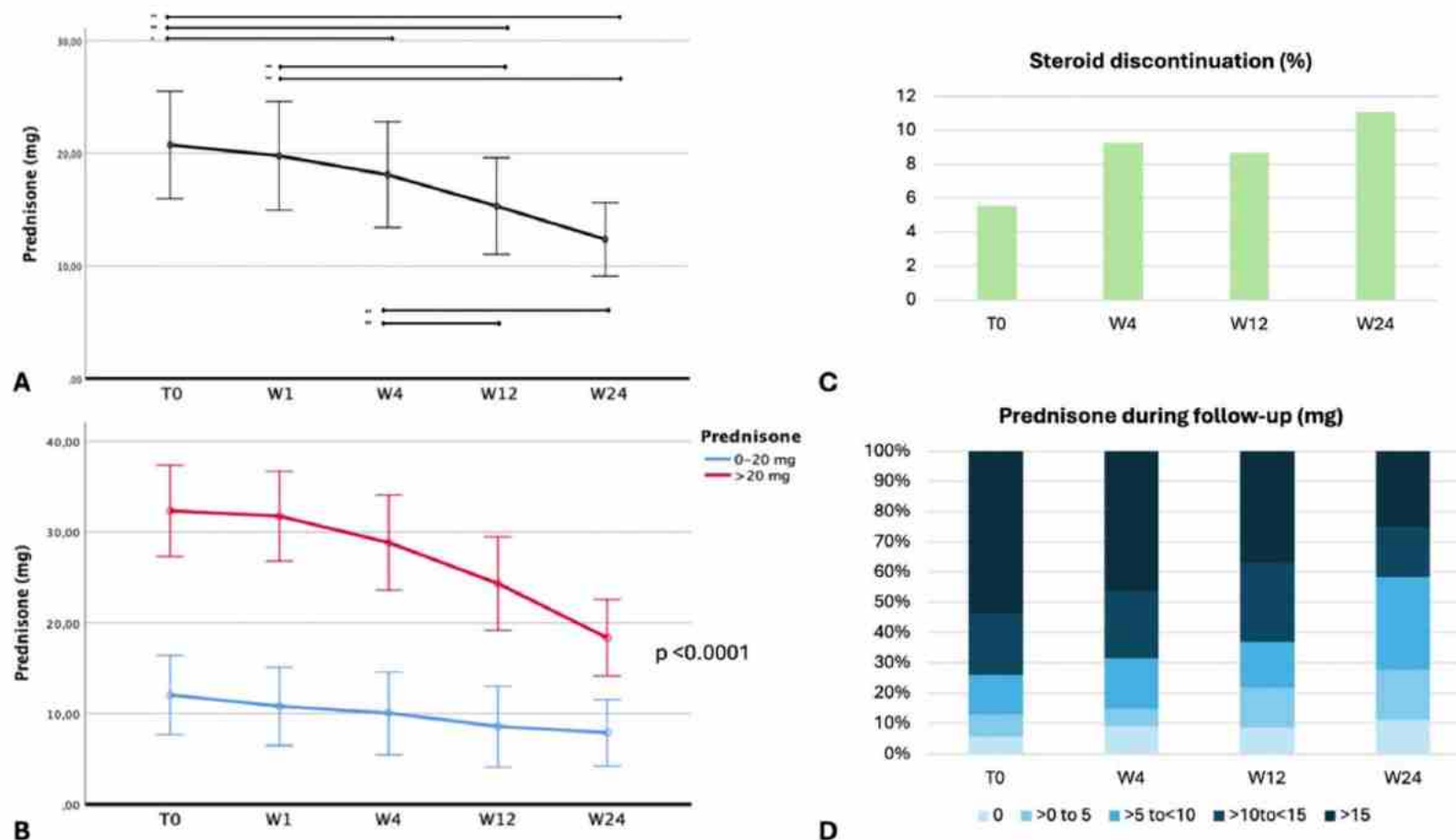
⁴ dla skali QMG za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o 3 punkty.

Ryc. 9. Zmiany średnich wyników A) MG-ADL, B) QMG, C) MGC i D) MG-QOL-15 w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia zilukoplanem u pacjentów z miastenią.



* $p > 0,05$; ** $p < 0,001$.

Ryc. 10. A) Zmiany średniej dawki dobowej prednizonu (mg) w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia zilukoplanem. B) średnia dawka dobową prednizonu^ C) odsetek przerywania leczenia prednizonem w różnych punktach czasowych. D) rozkład dawek prednizonu w okresie obserwacji po leczeniu zilukoplanem.



Słupki błędów przedstawiają średnią i 95% CI; * $p < 0,05$. * $p < 0,001$; ^wyniki wskazują na istotną redukcję dawki prednizonu u pacjentów, którzy na początku terapii zilukoplanem stosowali >20 mg prednizonu na dobę (kolor czerwony), w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie zilukoplanem przy dawkach prednizonu 0-20 mg (kolor niebieski).

U 47 (87,3%) pacjentów nie wystąpiło zaostrzenie miastonii podczas leczenia zilukoplanem. Częstość zaostrzeń wynosiła od 0 do 3 zdarzeń w całym okresie obserwacji. Ogółem zgłoszono 7 epizodów zaostrzenia (12,7%). 45 (83,3%) pacjentów wymagało interwencji ratunkowej w ciągu roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia zilukoplanem (Tab. 7). Podczas leczenia zilukoplanem terapię ratunkową zastosowano u jednego pacjenta w 1. tygodniu (2,7%), u dwóch pacjentów w 4. tygodniu (5,5%) i u dwóch pacjentów w 12. tygodniu (5,5%). Łącznie terapię ratunkową zastosowano u 5 pacjentów (9,3%) w okresie obserwacji. 28 (52%) pacjentów było hospitalizowanych w roku poprzedzającym leczenie zilukoplanem. Jednak u 53 (98,1%) pacjentów nie wystąpiło przełom miasteniczny podczas leczenia. Tylko u jednego pacjenta (1,9%) zgłoszono przełom miasteniczny po tygodniu obserwacji. Pacjent był hospitalizowany i leczony terapią ratunkową bez przerywania leczenia, a odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 24. tygodnia.

Stosowanie zilukoplanu było dobrze tolerowane, a u większości pacjentów nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji, przy dobrym przestrzeganiu zaleceń lekarskich. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) po podaniu zilukoplanu. Łagodne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 16 (29%) pacjentów (Tab. 10.). Zdarzenia niepożądane występowały od 1 do 4 tygodnia i w większości przypadków były przejściowe i ustąpiły podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Łącznie 8 z 54 (15%) pacjentów przerwało stosowanie leku z powodu działań niepożądanych, a kolejnych 2 (4%) pacjentów z powodu braku skuteczności.

Tab. 10. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) u wszystkich pacjentów leczonych zilukoplanem.

Parametr	ZILU (N=54)
Brak zdarzeń niepożądanych	38 (70)
TEAE	16 (29)
Ból głowy	5 (9)
Bezobjawowe podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych	3 (6)
Ból brzucha	2 (4)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (4)
Nudności	2 (4)
Zmiana stanu psychicznego	2 (4)
Twardzina miejscowa / twardzina skóry	2 (4)
Zawroty głowy	1(2)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	1(2)
Wysypka	1(2)

Wyniki wielośrodkowego badania obserwacyjnego ZILU25 potwierdziły, że **zilukoplan jest skuteczny w przypadku leczenia uogólnionej miastonii, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.** W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzono wyniki badania klinicznego RAISE - efekt kliniczny zilukoplanu w leczeniu miastonii był szybki, ze statystycznie i klinicznie istotnym efektem od pierwszego tygodnia leczenia w odniesieniu do wyników MG-ADL i QMG, z maksymalnym efektem po 12 tygodniach i stabilizacją po 24 tygodniach leczenia. Co więcej, redukcja wyników MG-ADL i QMG była

porównywalny z badaniem RAISE z bardzo podobnymi wynikami w analizie odpowiedzi zarówno dla MG-ADL (76% vs 73%), jak i QMG (58% vs 58%) w 12. tygodniu.

Badanie **Di Stefano 2025 (ZILU25)** oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (patrz tabela poniżej).

Tab. 11. Ocena jakości badania Di Stefano 2025 wg skali NICE.

Pytanie	Di Stefano 2025
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

Badanie **Di Martino 2025** było obserwacyjnym badaniem retrospektywnym przeprowadzonym w 1 ośrodku w Palermo. Celem badania było porównanie schematów podawania, skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów białka C5 dopełniacza u chorych z uogólnioną miastenią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Kryteria włączenia chorych do badania obejmowały:

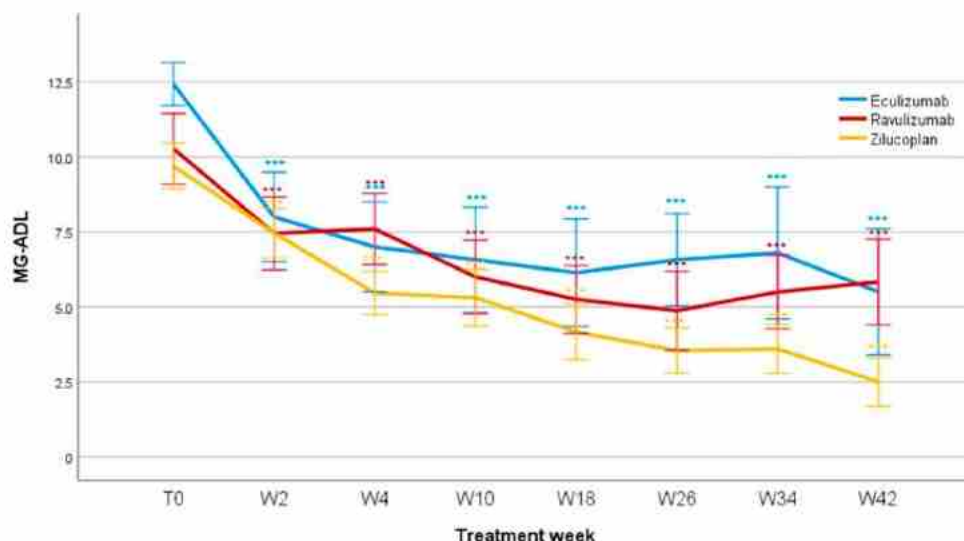
- rozpoczęcie leczenia ekulizumabem, rawulizumabem lub zilukoplanem w ramach praktyki klinicznej;
- wiek ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody i rozpoczęcia leczenia;
- rozpoznanie miastonii zgodnie z wytycznymi krajowymi i oparte na kryteriach klinicznych, serologicznych (dodatni wynik testu przeciwciał anty-AChR) i neurofizjologicznych (dodatni wynik testu stymulacji nerwów powtarzalnych i/lub elektromiografii pojedynczych włókien nerwowych);
- klasyfikacja IIa wg Fundacji Amerykańskiej (MGFA) miastonii gravis (tylko dla Zilucoplanu, zgodnie z wymogami dotyczącymi przepisywania leku we Włoszech), IIb, IIIa, IIIb, IVa i IVb;
- brak zmiany lub pogorszenie stanu zdrowia po leczeniu kortykosteroidami i co najmniej jednym innym niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym (NSIST), podawanym w odpowiednich dawkach i przez odpowiedni czas, ale z utrzymującymi się objawami lub działaniami niepożądanymi, które upośledzają funkcjonowanie, w ocenie zarówno pacjenta, jak i lekarza prowadzącego.

Do badania włączono 31 dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (7 chorych leczonych ekulizumabem, 11 chorych leczonych rawulizumabem i 13 chorych leczonych zilukoplanem).

Spośród 31 chorych 68% (n = 21) stanowiły kobiety, a 32% (n = 10) mężczyźni. Średni wiek w chwili rozpoznania miastonii wynosił $51,8 \pm 18,1$ lat (ekulizumab = $63,9 \pm 13$ lat; rawulizumab = $52,4 \pm 16,3$ lat; zilukoplan = $42,9 \pm 19,4$ lat). Średni czas trwania choroby wynosił $7,2 \pm 7,6$ roku (ekulizumab = $2,4 \pm 1,3$ roku; rawulizumab = $7,5 \pm 9,4$ roku; zilukoplan = $9,46 \pm 7,1$ roku). Średni wiek na początku badania wynosił $59 \pm 15,3$ roku (ekulizumab = $66,3 \pm 12,9$ roku; rawulizumab = $59,8 \pm 14,1$ roku; zilukoplan = $54,4 \pm 16,8$ roku). W momencie włączenia do badania u 84% pacjentów stwierdzono co najmniej jedną chorobę współistniejącą. Częstość występowania wielochorobowości w początkowym punkcie czasowym potwierdzono na poziomie 86% w grupie ekulizumabu, 64% w grupie rawulizumabu i 100% w grupie zilukoplan. Dwunastu pacjentów (39%) przeszło tymektomię, a u siedmiu z nich (58%) rozpoznano histopatologicznie grasiczaka. U wszystkich pacjentów objętych badaniem stwierdzono obecność przeciwciał anty-AChR, a u żadnego nie stwierdzono przeciwciał anty-MuSK.

Stosowanie zilukoplanu związane było z redukcją wyniku skali MG-ADL. Redukcja ta była istotnie statystycznie większa w porównaniu z punktem początkowym po 2 tygodniach obserwacji, a istotna statystycznie różnica utrzymywała się do 42 tygodnia leczenia. Średnie wartości MG-ADL zmniejszyły się dla ekulizumabu z $12,4 \text{ pkt} \pm 1,9$ (T0) do $5,5 \text{ pkt} \pm 4,2$ (W42), dla rawulizumabu z $10,4 \text{ pkt} \pm 3,8$ (T0) do $5,8 \text{ pkt} \pm 3,5$ (W42), natomiast dla zilukoplanu z $9,7 \text{ pkt} \pm 2,8$ (T0) do $2,4 \text{ pkt} \pm 1,7$ (W42). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami redukcji wyniku MG-ADL u chorych leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i zilukoplanem (patrz poniższy wykres).

Ryc. 11. Wyniki skali MG-ADL w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.

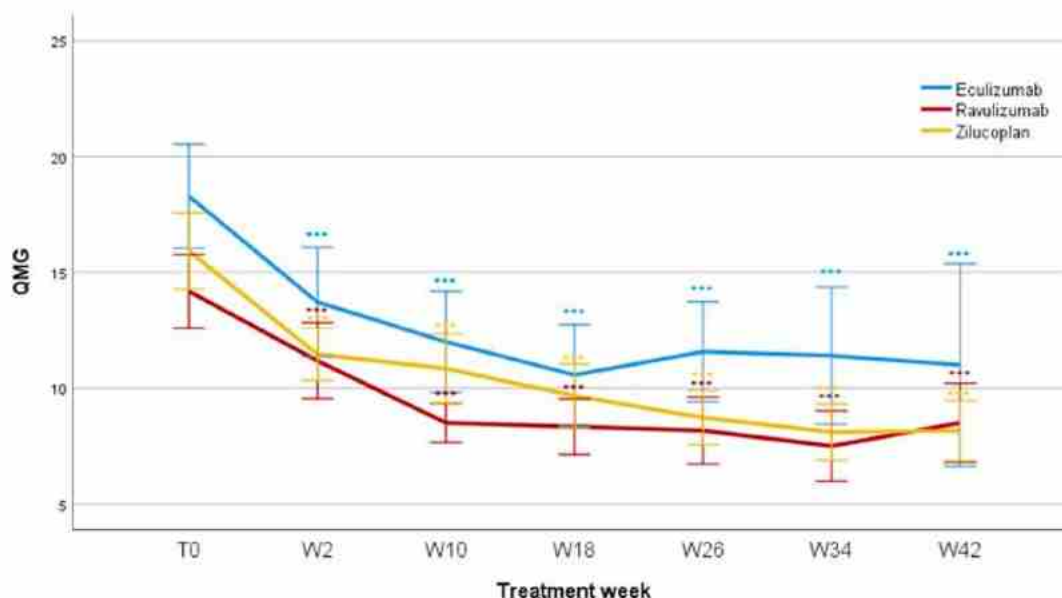


*** p<0,001; W - tydzień.

Stosowanie zilukoplanu związane było z redukcją wyniku skali QMG. Redukcja ta była istotnie statystycznie większa w porównaniu z punktem początkowym po 2 tygodniach obserwacji, a istotna statystycznie różnica utrzymywała się do 42 tygodnia leczenia. Średnie wartości QMG dla ekulizumabu zmniejszyły się z $18,3 \text{ pkt} \pm 5,9$ (T0) do $11 \text{ pkt} \pm 8,8$ (W42), dla

rawulizumabu od 14,2 pkt $\pm$ 5,3 (T0) do 8,3 pkt $\pm$ 2,7 (W42), natomiast dla zilukoplanu od 15,9 pkt $\pm$ 5,9 (T0) do 7,3 pkt $\pm$ 3,2 (W42). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami redukcji wyniku QMG u chorych leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i zilukoplanem (patrz poniższy wykres).

Ryc. 12. Wyniki skali QMG w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.

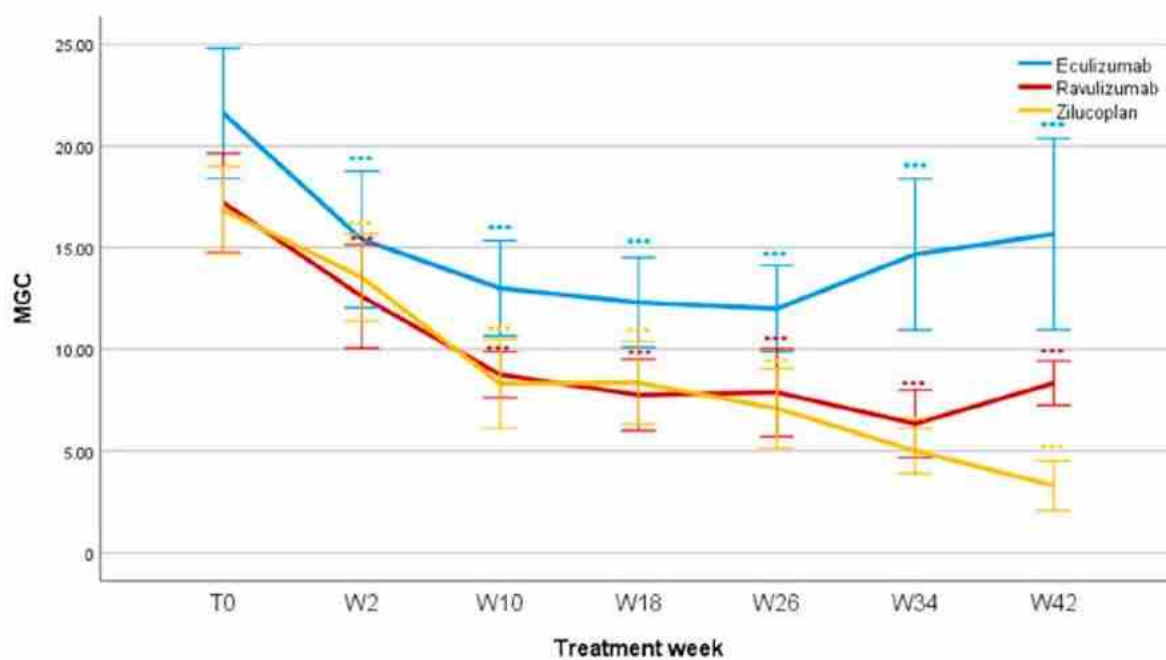


*** $p < 0,001$; W - tydzień.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ekulizumabem, rawulizumabem i zilukoplanem w zakresie wskaźnika odpowiedzi w skali QMG (zmiana o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG w stosunku do wartości wyjściowej) w 2, 10, 18, 26 i 34 tygodniu. Istotna statystycznie różnica pojawiła się w 42 tygodniu między grupami rawulizumabu i ekulizumabu ($p = 0,033$), jednakże, niezwykle szeroki przedział ufności OR wskazuje na wysoki stopień niepewności oszacowania ze względu na małą liczbę pacjentów w danym okresie obserwacji. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic także przy uwzględnieniu zmiany ≥ 5 punktów w punktacji QMG od wartości wyjściowej.

Stosowanie zilukoplanu związane było z redukcją wyniku skali MGC. Redukcja ta była istotnie statystycznie większa w porównaniu z punktem początkowym po 2 tygodniach obserwacji, a istotna statystycznie różnica utrzymywała się do 42 tygodnia leczenia. Średnie wartości skali MGC dla ekulizumabu zmniejszyły się z 21,6 pkt $\pm$ 7,2 (T0) do 15,7 pkt $\pm$ 8,1 (W42), dla rawulizumabu od 17 pkt $\pm$ 7,7 (T0) do 8,3 pkt $\pm$ 2,7 (W42), natomiast dla zilukoplanu od 16,8 pkt $\pm$ 7,8 (T0) do 3,3 pkt $\pm$ 3,2 (W42). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami redukcji wyniku MGC u chorych leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i zilukoplanem (patrz poniższy wykres).

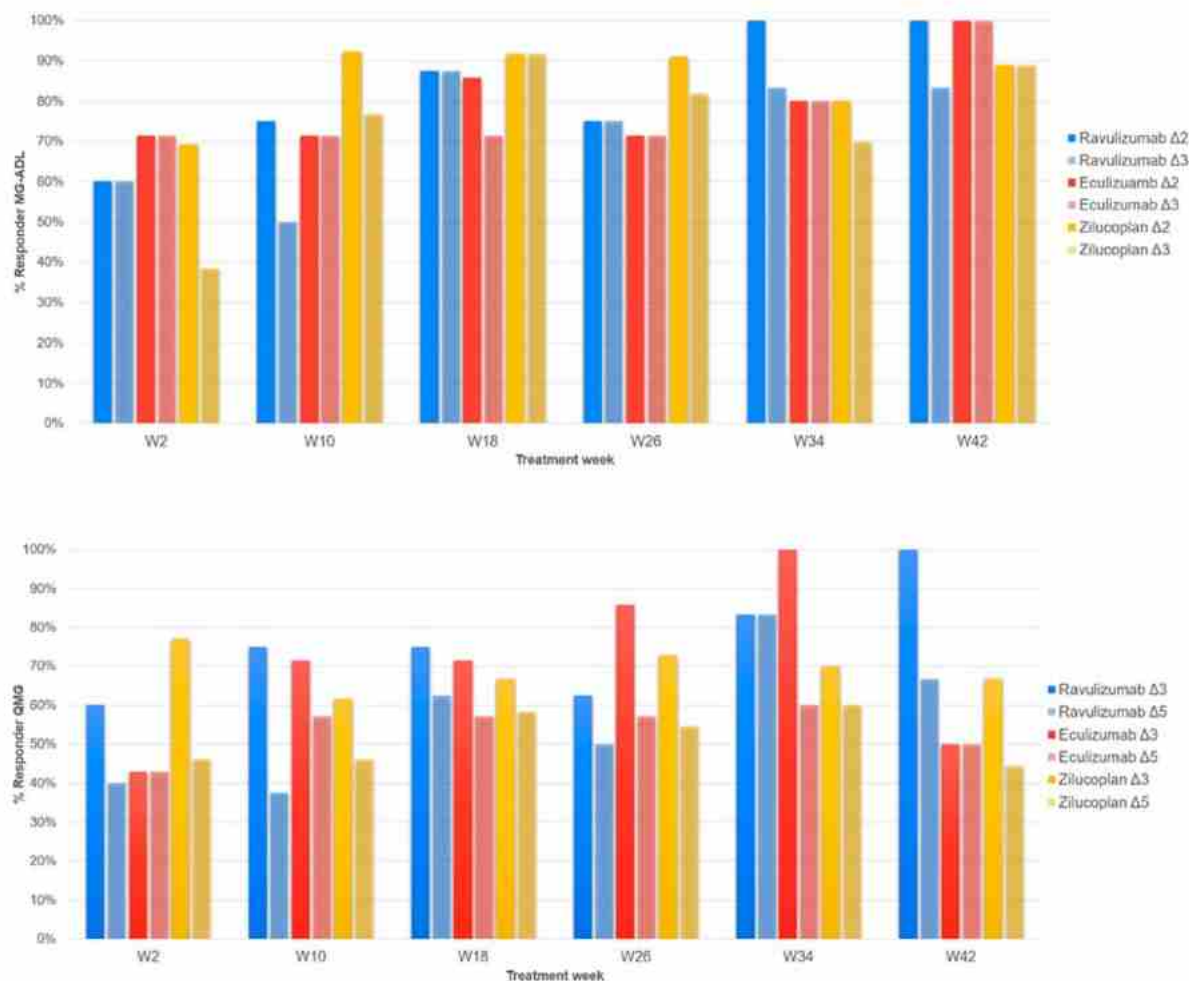
Ryc. 13. Wyniki skali MGC w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.



*** $p < 0,001$; W - tydzień.

Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki odpowiedzi w skalach MG-ADL i QMG.

Ryc. 14. Odsetki odpowiedzi w skalach MG-ADL i QMG w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.



W - tydzień; dla skali MG-ADL: Δ2: różnica ≥ 2 punkty od T0; Δ3: różnica ≥ 3 punkty od T0; dla skali QMG: Δ3: różnica ≥ 3 punkty od T0; Δ5: różnica ≥ 5 punktów od T0.

Zgodnie z danymi z literatury, ustalono, że wartość $MG-ADL \leq 1$ definiuje minimalne nasilenie objawów (MSE). Poniżej przedstawiono odsetki chorych z minimalnym nasileniem objawów w skali MG-ADL:

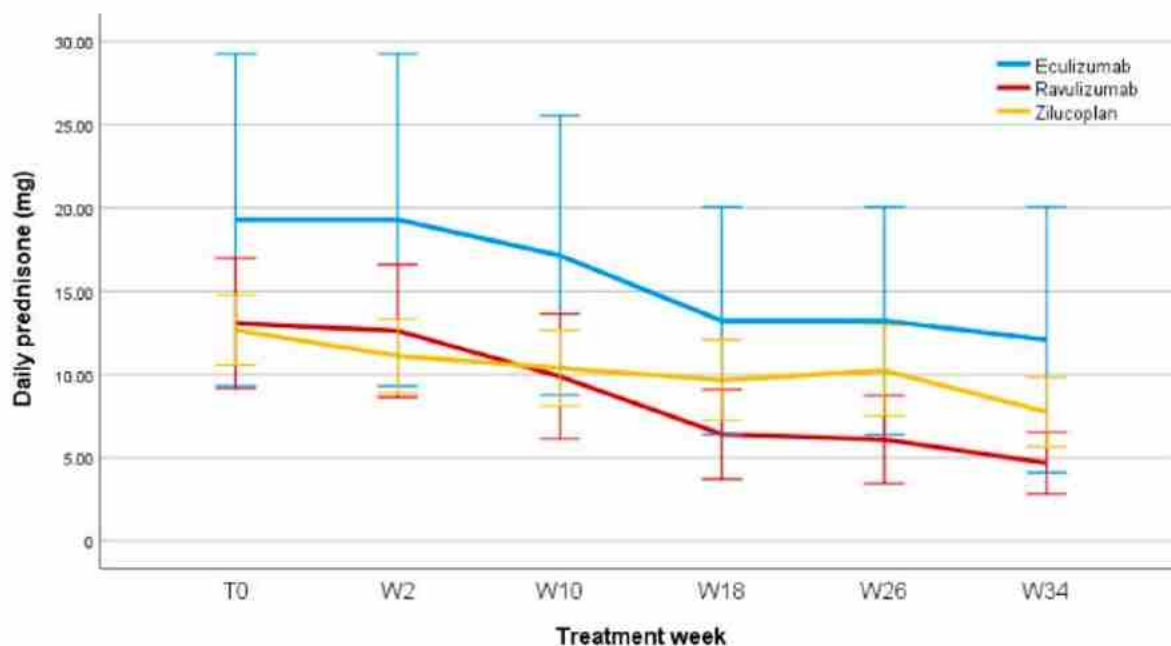
- ekulizumab: T2: 0; T18: 1 (14%); T26: 1 (14%); T34: 1 (14%); T42: 1 (14%);
- rawulizumab: T2: 1 (9%); T18: 1 (9%); T26: 3 (27%); T34: 2 (18%); T42: 1 (9%);
- zilukoplan: T2: 0; T18: 2 (15%); T26: 2 (15%); T34: 2 (15%); T42: 4 (31%).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w T2 ($p = 0,581$), T18 ($p = 1,000$), T26 ($p = 0,599$), T34 ($p = 1,000$) lub T42 ($p = 0,695$) pod względem odsetków chorych z minimalnym nasileniem objawów w grupach leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i zilukoplanem.

Wszyscy chorzy włączeni do grup ekulizumabu, rawulizumabu i zilukoplanu byli leczeni kortykosteroidami przed rozpoczęciem leczenia odpowiednimi inhibitorami białka C5 dopełniacza. Pięciu chorych z grupy ekulizumabu przyjmowało prednizon na początku badania, ze średnią dzienną dawką prednizonu wynoszącą $19,3 \pm 26,4$ mg, ośmiu chorych

z grupy rawulizumabu przyjmowało prednizon na początku badania, ze średnią dzienną dawką prednizonu wynoszącą 13 ± 13 mg, natomiast dwunastu chorych z grupy zilukoplanu otrzymywało prednizon na początku badania, ze średnią dzienną dawką $12,65 \pm 7,57$ mg. Na poniższym wykresie przedstawiono redukcję średniej dobowej dawki prednizonu w czasie obserwowaną w poszczególnych grupach. W 34. tygodniu leczenia ekulizumabu, rawulizumabu i zilukoplanu obserwowano redukcję średniej dobowej dawki prednizonu odpowiednio o -37%, -62% i -37% w porównaniu z wartością wyjściową (zakończono obserwację w 34. tygodniu, ponieważ w kolejnych okresach obserwacji liczba chorych otrzymujących prednizon była zbyt mała, aby przeprowadzić porównanie). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Średnia dawka dobową prednizonu w 34. tygodniu wynosiła $18,13 \pm 22,10$ mg u chorych leczonych ekulizumabem, $5,00 \pm 5,70$ mg u chorych leczonych rawulizumabem oraz $7,92 \pm 7,28$ mg u chorych leczonych zilukoplanem. Ponadto, spośród pięciu chorych przyjmujących prednizon na początku leczenia w grupie ekulizumabu, jeden przerwał terapię prednizonem. Jeden chory leczony rawulizumabem i dwóch chorych leczonych zilukoplanem przerwało terapię prednizonem w trakcie obserwacji.

Ryc. 15. Dawka dobową prednizonu w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.



W - tydzień.

Dwunastu pacjentów (39%) przeszło wcześniej tymektomię, a u siedmiu (23%) rozpoznano histologicznie grasiczaka. U wszystkich pacjentów tymektomię wykonano przed rozpoczęciem terapii inhibitorami białka C5 dopełniacza. Odstęp między tymektomią a rozpoczęciem terapii inhibitorami białka C5 dopełniacza wynosił od 2,1 do 22,6 lat, ze średnią 5,4 lat (IQR: 3,4-9,0 lat). W podgrupie pacjentów z miastenią związaną z grasiczakiem odstęp między tymektomią a rozpoczęciem terapii inhibitorami białka C5 dopełniacza wynosił od 2,1 do 16,8 lat, ze średnią 4,6 lat (IQR: 2,9-9,0 lat).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u chorych włączonych do badania.

Spośród siedmiu chorych leczonych ekulizumabem, u trzech (43%) wystąpiły zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z podawaniem leku, w tym ból głowy (14%), biegunka (14%) i zapalenie płuc (14%). W grupie rawulizumabu u pięciu chorych (45%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, głównie o łagodnym nasileniu: nudności (27%), gorączka (18%) i ogólne złe samopoczucie (9%). Ponadto u chorego leczonego rawulizumabem odnotowano jeden epizod zapalenia płuc i jeden przypadek zespołu Stevensa-Johnsona. W grupie zilukoplanu u ośmiu chorych (62%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, głównie o łagodnym nasileniu, związane z podawaniem leku: reakcja w miejscu podania (62%), ból głowy (31%) i nudności (15%). W trakcie obserwacji nie wystąpił żaden przełom miasteniczny wymagający natychmiastowej hospitalizacji. U jednego chorego leczonego ekulizumabem i dwóch chorych leczonych zilukoplanem doszło do zaostrzenia choroby w trakcie obserwacji, z czego jeden wymagał leczenia ratunkowego (IVIg/PLEX). Trzech chorych otrzymujących ekulizumab nie kontynuowało badania do 42. tygodnia obserwacji. Jeden zmarł z powodu powikłań niezwiązanych z badanym leczeniem, drugi przerwał terapię po hospitalizacji z powodu zapalenia otrzewnej powikłanego perforacją jelita, a kolejny z powodu nasilenia objawów i słabej kontroli choroby pomimo leczenia. W grupie rawulizumabu dwóch chorych przerwało terapię z powodu braku korzyści i słabej kontroli objawów. Trzech chorych leczonych zilukoplanem przerwało terapię: jeden z powodu nawracających infekcji wymagających hospitalizacji, drugi z powodu wystąpienia nieokreślonego schorzenia reumatologicznego, a kolejny po epizodzie twardziny układowej wymagającym dłuższej hospitalizacji.

Tab. 12. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia raportowane u chorych włączonych do badania Di Martino 2025.

Zdarzenie niepożądane, n (%)	Ekulizumab	Rawulizumab	Zilukoplan
Zdarzenia niepożądane łącznie	3 (43%)	5 (45%)	8 (62%)
Nudności	0 (0%)	3 (27%)	2 (15%)
Gorączka	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)
Zawroty głowy	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Ogólne złe samopoczucie	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Zapalenie płuc	1 (14%)	1 (9%)	0 (0%)
Zapalenie oskrzeli	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Ból głowy	1 (14%)	0 (0%)	4 (31%)
Biegunka	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Wysypka skórna	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Reakcja w miejscu podania	0 (0%)	0 (0%)	8 (62%)

Zgodnie z wnioskami autorów porównanie terapii inhibitorami białka C5 dopełniacza nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Leki te stanowią ważną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, w przypadku, gdy tradycyjne terapie nie przynoszą efektów w kontrolowaniu objawów choroby.

Badanie Di Martino 2025 oceniono na 7/9 punktów w skali NOS (patrz tabela poniżej).

Tab. 13. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Martino 2025	w sposób właściwy reprezentuje zmiany w funkcjonowaniu u pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem seropozytywności względem przeciwciał anty-AChR (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, wyjściowy wynik skali MG-ADL, itp. (b*)	brak opisu (d)	tak (do 42 tygodni) (a*)	nie podano (d)	7/9

1.1.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia zilukoplanem w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w populacji chorych z uogólnioną miastonią.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w dawce zgodnej z ChPL w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w leczeniu chorych z miastonią uogólnioną,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy ekonomicznej dla zilukoplanu w dawce zgodnej z ChPL w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w leczeniu chorych z miastonią uogólnioną,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (patrz poniższe tabele).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 08.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku prac zidentyfikowano 2 opracowania, które spełniły kryteria włączenia. Aktualizację wyszukiwania wykonano z datą odcięcia do 05.03.2026 r. W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia (Cortés-Vicente 2026).

Tab. 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	18 087
#2	myasthenia	23 575
#3	#1 OR #2	24 186
#4	"zilucoplan"[Supplementary Concept]	11
#5	zilucoplan	77
#6	#4 OR #5	77
#7	#3 AND #6	57
#8	Costs and cost analysis [MH]	285 872
#9	Cost allocation [MH]	2 020
#10	Cost-benefit analysis [MH]	100 363
#11	Cost control [MH]	34 709

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	Cost savings [MH]	13 209
#13	Cost of illness [MH]	40 161
#14	Cost sharing [MH]	4 943
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	285 872
#16	#7 AND #15	0

Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'myasthenia gravis'/exp	34 256
#2	myasthenia	39 486
#3	#1 OR #2	39 486
#4	'zilucoplan'/exp	317
#5	zilucoplan	323
#6	#4 OR #5	323
#7	#3 AND #6	219
#8	'Cost benefit analysis'/exp	103 800
#9	'Cost effectiveness analysis'/exp	223 102
#10	'Cost of illness'/exp	23 159
#11	'Cost control'/exp	84 058
#12	'Cost minimization analysis'/exp	4 424
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	398 923
#14	#7 AND #13	9
#15	#14 AND [embase]/lim	9

Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 05.03.2026 r.

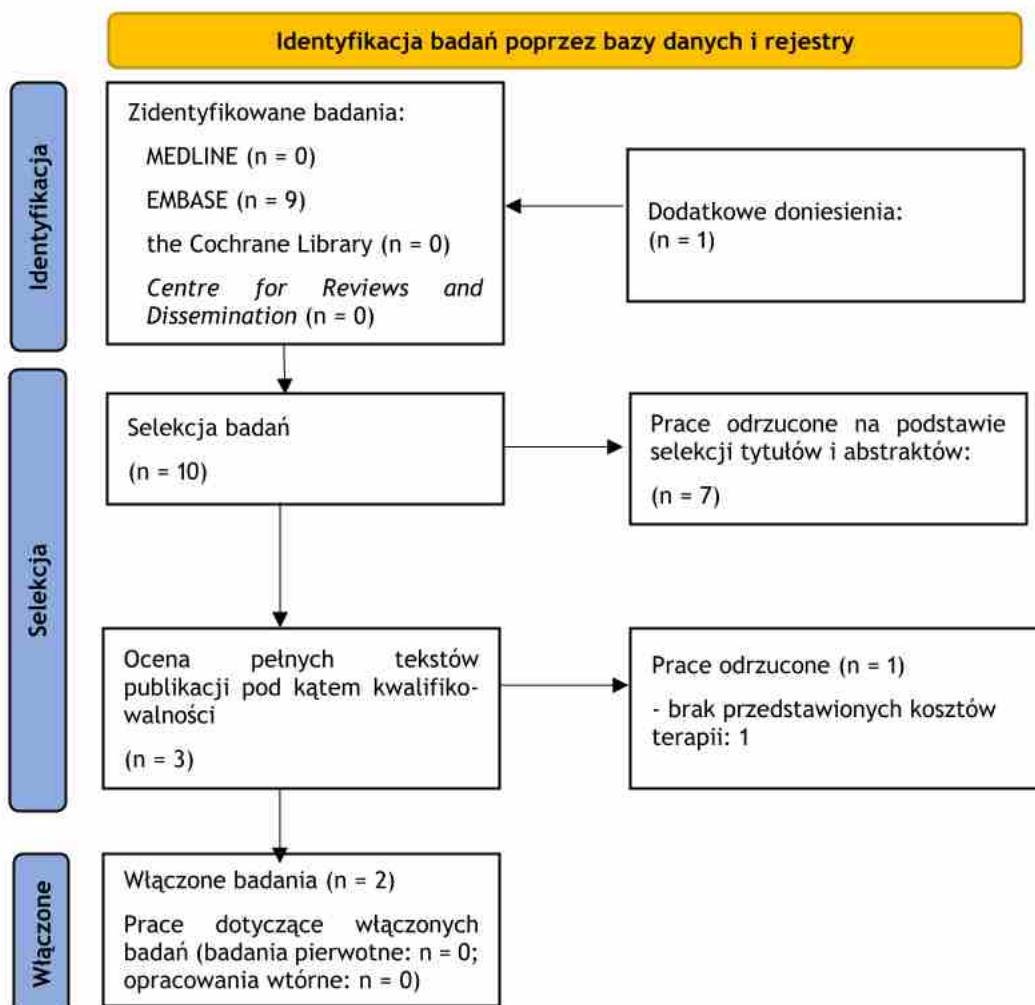
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	401
#2	myasthenia	1 306
#3	#1 OR #2	1 317
#4	zilucoplan	66
#5	#3 AND #4	48
#6	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 970
#7	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#8	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 873
#9	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	807
#10	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	612
#11	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 188
#12	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	68

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	16 970
#14	#5 AND #13	0

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 05.03.2026 r.

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

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).



Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2025	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
2	Smith 2024	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.

Tab. 19. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Cortés-Vicente E, Guerrero A, Díaz C, Martínez E, Toja-Camba FJ, Abad MR, Serra JM, Trillo JL, Martín Machín C, Gil A. Assessing the Value Contribution of Vyvgart® (Efgartigimod Alfa) in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis with Acetylcholine Receptor Antibody in Spain Through Multi-criteria Decision Analysis. Adv Ther. 2026 Jan 27. doi: 10.1007/s12325-026-03490-x.	Brak przedstawionych kosztów terapii

Analiza ekonomiczna - przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych z uogólnioną miastenią.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - patrz poniższa tabela. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z miastenią uogólnioną;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla chorych z miastenią uogólnioną;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla chorych z miastenią uogólnioną;
- brak wartości użyteczności w publikacji;

- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

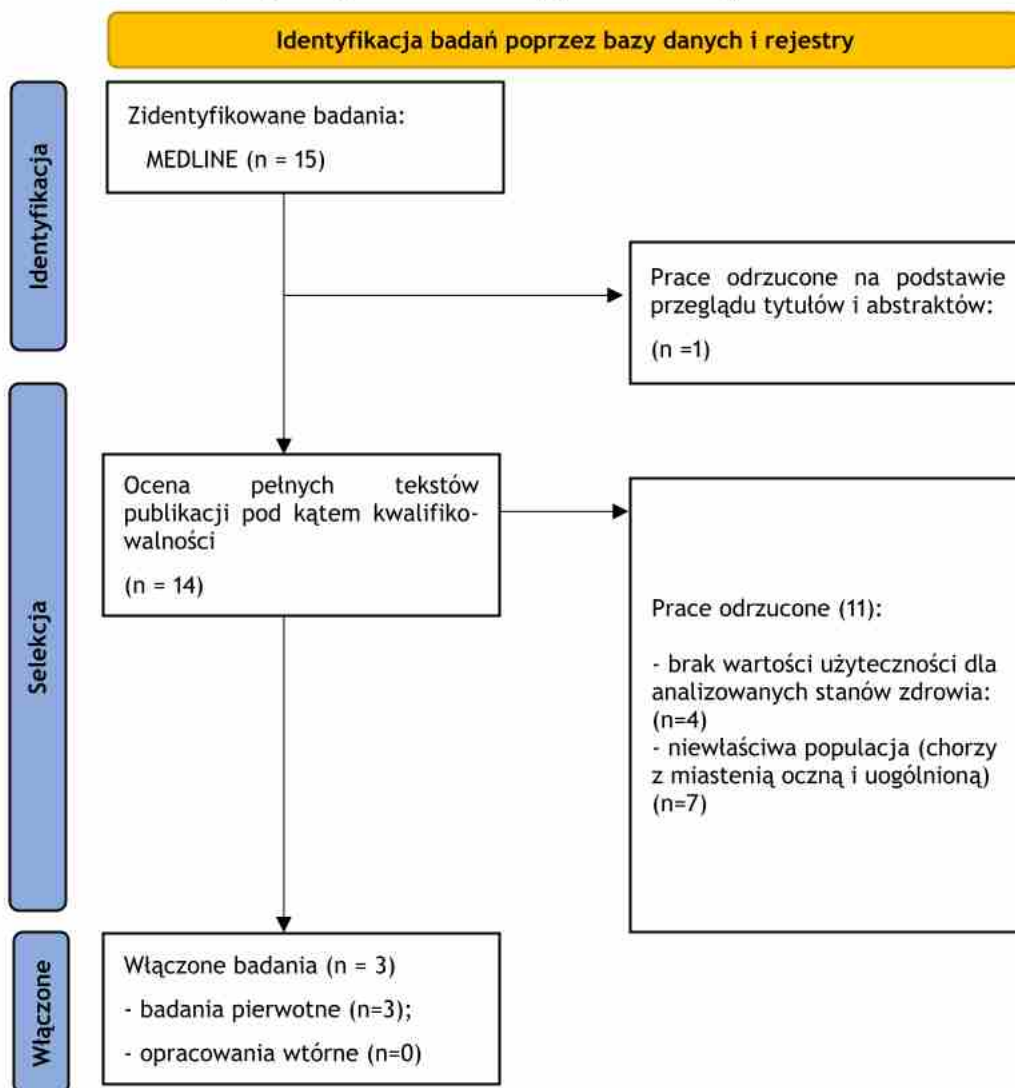
Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 08.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 13 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 08.07.2025 r. włączono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Aktualizację wyszukiwania wykonano z datą odcięcia do 05.03.2026 r. **W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia (Kasahara-Kiritani 2025).**

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	18 087
#2	myasthenia	23 575
#3	#1 OR #2	24 186
#4	"generalized"	219 636
#5	#3 AND #4	1 877
#6	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	885 814
#7	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	159 057
#8	#5 AND #6 AND #7	15

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).



Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Dewilde 2023	Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. Adv Ther. 2023 Apr;40(4):1818-1829.
2	Andersen 2022	Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. J Neurol. 2022 Jun;269(6):3086-3093.
3	Fan 2020	Fan X, Xing C, Yang L, Wang J, Feng L. Fatigue, self-efficacy and psychiatric symptoms influence the quality of life in patients with myasthenia gravis in Tianjin, China. J Clin Neurosci. 2020 Sep;79:84-89.

Tab. 22. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Brandsema JF, Ginsberg M, Hoshino H, Mimaki M, Nagata S, Rao VK, Ruzhansky K, Suresh N, Tiongson E, Yamanouchi H, Frick G, Hicks E, Liao S, Howard JF Jr; MG 303 Study Group. Eculizumab in Adolescent Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study. <i>Pediatr Neurol.</i> 2024 Apr 26;156:198-207.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Majigoudra G, Duggal AK, Chowdhury D, Koul A, Todi VK, Roshan S. Clinical Profile and Quality of Life in Myasthenia Gravis Using MGQOL15 R(Hindi): An Indian Perspective. <i>Ann Indian Acad Neurol.</i> 2023 Jul-Aug;26(4):441-446.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
3	Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chiroli S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). <i>J Neurol.</i> 2023 Apr;270(4):2096-2105.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A. Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. <i>Front Neurol.</i> 2020 Sep 23;11:553626. doi: 10.3389/fneur.2020.553626.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Mazzoli M, Ariatti A, Valzania F, Kaleci S, Tondelli M, Nichelli PF, Galassi G. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis. <i>Int J Neurosci.</i> 2018 Jan;128(1):15-24.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
6	Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, Verschuuren JJ, Tallaksen CM. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Aug 1;13:115.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
7	Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X, Li C, Guo P, Wang J, Li H, Li Z. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. <i>Int J Neurosci.</i> 2016;126(5):455-62.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
8	Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of Life of Myasthenia Gravis Patients. <i>J Med Assoc Thai</i> 2010; 93 (10): 1167-71.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
9	Rostedt A, Padua L, Stålberg EV. Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life. <i>Eur J Neurol.</i> 2006 Feb;13(2):191-3.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
10	Rostedt A, Padua L, Stålberg EV. Correlation between a patient-derived functional questionnaire and abnormal neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis patients. <i>Clin Neurophysiol.</i> 2005 Sep;116(9):2058-64.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
11	Kasahara-Kiritani M, Saga Y, Watanabe S, Webb T, Herr K, Yu D, Ringland C, Biriya SL, Conyers J, Gibson G, Hatchell N, Li N. Humanistic burden and medical care patterns of real-world patients with myasthenia gravis in Japan. <i>Front Neurol.</i> 2025 Dec 11;16:1673297. doi: 10.3389/fneur.2025.1673297.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)

1.1.3 Analiza problemu decyzyjnego

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);
 - niemieckie - *Deutsche Gesellschaft für Neurologie/German Neurological Society* (GNS 2024);
 - amerykańskie - *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA 2021, MGFA 2016);
 - brytyjskie - *Association of British Neurologists* (ABN 2025);
 - saudyjskie - *Saudi Arabia Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* (SANEM 2025);
 - izraelskie (NGI 2025);
 - portugalskie - *Portuguese Neuromuscular Society* (PNS 2026);
 - greckie - *The Hellenic Neurological Society* (HNS 2025).

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 polskich wytycznych. Jedne z najnowszych wytycznych *German Neurological Society* opublikowane w 2024 roku pozycjonują jednak zilukoplan jako terapię pierwszego wyboru w grupie chorych o dużej aktywności choroby (m.in. u chorych opornych na leczenie) z przeciwciałami anti-AChR (GNS 2024). Zilukoplan jest także wymieniany jako terapia immunomodulująca, zalecana w przypadku miastonii odpornej na leczenie przez wytyczne brytyjskie (ABN 2025). Z kolei wytyczne saudyjskie rekomendują stosowanie zilukoplanu u pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-dodatnią oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub z wysoce aktywną postacią choroby (SANEM 2025). Wytyczne portugalskie podkreślają preferencję zilukoplanu (obok rawulizumabu) spośród inhibitorów C5, które znajdują zastosowanie w przypadkach wymagających szybkiej i wysokiej skuteczności w sytuacjach takich jak: brak poprawy po rytuksymabie, oporność na sterydy, nawroty przy dawce $\leq 7,5$ mg prednizolonu, kryzys miasteniczny (PNS 2026).

Inhibitory białka C5 dopełniacza, do których należy zilukoplan, zostały uwzględnione w wytycznych nordyckich (Gilhus 2024), belgijskich (De Blecker 2024), niemieckich (GNS 2024), brytyjskich (ABN 2025), saudyjskich (SANEM 2025), izraelskich (NGI 2025), portugalskich (PNS 2026) i greckich (HNS 2025).

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).

Poniżej przedstawiono zestawienie wytycznych zaktualizowane o nowe wytyczne, nieuwzględnione w złożonym raporcie HTA (ABN 2025, SANEM 2025, NGI 2025, PNS 2026).

Tab. 23. 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 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. Oczwistym 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 dorosłe) 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

Wytyczne	Treść
	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 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

Wytyczne	Treść
	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 cholinergiczne. 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. 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

Wytyczne	Treść
	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> Podejrzanie 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 grasicy jest zwykle w zaniku. Zanikowa lub odpowiednia do wieku jest również grasicy 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 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.

Wytyczne	Treść
	• 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 u 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. Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn • 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. • Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostrzeniach MG i przełomach miastenicznych. Tymektomia • 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 tymektomię 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 tymektomię, jeśli nie osiągnięto minimalnych objawów lub chory ma znaczne skutki uboczne leczenia. Należy

Wytyczne	Treść
	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 dożylne 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 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. <u>AChR+ MG</u> (patrz AChR - receptor acetylochliny (ang. <i>Acetylcholine Receptor</i>); aFcRn - antagonist receptoru FcRn (ang. <i>Anti-Neonatal Fc Receptor</i>); BiPAP - dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>); C5 - składnik dopełniacza C5 (ang. <i>Complement component 5</i>); C5i - inhibitor składnika dopełniacza C5 (ang. <i>C5 Inhibitor</i>); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>); FcRn - neonatlny receptor fragmentu Fc (ang. <i>Neonatal Fc Receptor</i>); IVIG - dożylne immunoglobuliny (ang. <i>Intravenous Immunoglobulin</i>); LRP4 - białko związane z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości 4 (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4</i>); MAC - kompleks atakujący błonę (ang. <i>Membrane Attack Complex</i>); MG - miastenia

Wytyczne	Treść
	(ang. <i>Myasthenia Gravis</i>); MGFA - klasyfikacja Miastenia Gravis Foundation of America (ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>); NSI - niesteroidowy lek immunosupresyjny (ang. <i>Non-Steroidal Immunosuppressant</i>). Ryc. 18) 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, tymektomię 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).

Wytyczne	Treść
	Dla AChR-Ab-dodatniej, LRP4-Ab-dodatniej i seronegatywnej gMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności oprócz leczenia objawowego należy 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>

Wytyczne	Treść
	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 pacjentów z (wysoko) 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

Wytyczne	Treść
	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 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

Wytyczne	Treść
	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</i>, ICI)</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). 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 pirydostrymina powinna być częścią początkowego leczenia. Dawkę pirydostryminy należy dostosować w razie potrzeby w zależności od objawów. Możliwość odstawienia pirydostryminy 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 pirydostryminy, 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.

Wytyczne	Treść
	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. 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).

Wytyczne	Treść
	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 powikłań PLEX ma związek z drogą dostępu i można je zminimalizować, stosując dostęp do żył obwodowych, a nie centralnych).
ABN 2025 (Wielka Brytania)	<u>Ocena stanu klinicznego pacjenta</u> Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia miastonii opierają się na ocenie nasilenia objawów oraz stopnia zajęcia mięśni oddechowych, opuszkowych i kończyn. Pacjenci z nasilonymi objawami opuszkowymi, podejrzeniem niewydolności oddechowej, znacznym osłabieniem kończyn lub szybko postępującym pogorszeniem stanu klinicznego wymagają hospitalizacji i monitorowania czynności oddechowej, w tym pomiaru pojemności życiowej płuc (FVC) oraz oceny liczby oddechów w pojedynczym wdechu. Pacjenci z objawami ocznymi, łagodnym lub umiarkowanym osłabieniem kończyn nieograniczającym samodzielnego funkcjonowania lub łagodnymi objawami opuszkowymi mogą być leczeni ambulatoryjnie. W przypadku silnego podejrzenia klinicznego leczenie może zostać rozpoczęte przed uzyskaniem wyników badań serologicznych. <u>Leczenie początkowe</u> Leczenie początkowe obejmuje stosowanie pirydostygminy w miastonii ocznej oraz łagodnej lub umiarkowanej postaci uogólnionej. W przypadku utrzymywania się objawów pomimo maksymalnych tolerowanych dawek pirydostygminy przez 4-6 tygodni zaleca się włączenie prednizolonu. Dawka steroidów powinna być stopniowo zmniejszana zgodnie z odpowiednim schematem. W przypadku nawrotu choroby przy dawce prednizolonu ≥ 7 mg na dobę lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych steroidów zaleca się włączenie niesteroidowej terapii immunosupresyjnej. <u>Leczenie chirurgiczne - tymektomia</u> Tymektomia jest zalecana u wszystkich pacjentów z grasiczakiem. Zabieg powinien być wykonywany w wyspecjalizowanym ośrodku z doświadczeniem w leczeniu miastonii. Przed zabiegiem należy uzyskać możliwie najlepszą kontrolę choroby, a stosowane leczenie farmakologiczne powinno być kontynuowane. Rutynowe stosowanie immunoglobulin dożylnych lub plazmaferezy przed zabiegiem nie jest zalecane bez wskazań klinicznych. Tymektomia jest również zalecana u pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnimi przeciwciałami przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) bez grasiczaka, ponieważ poprawia przebieg choroby i zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie steroidami. Zabieg może być rozważany u pacjentów z miastenią oczną AChR-dodatnią w pierwszych latach choroby. Preferowaną metodą operacyjną jest małoinwazyjna tymektomia torakoskopowa lub robotyczna. <u>Leczenie immunosupresyjne</u> Niesteroidową terapię immunosupresyjną należy wprowadzić u pacjentów wymagających prednizolonu w dawce przekraczającej 7 mg na dobę w celu utrzymania remisji lub u pacjentów z istotnymi działaniami niepożądanymi steroidów. Najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna. Alternatywne opcje obejmują mykofenolan mofetylu, metotreksat lub cyklosporynę. Przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażeń, w tym wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, gruźlicy oraz zakażenia HIV. Celem leczenia jest

Wytyczne	Treść
	uzyskanie stabilnej remisji lub minimalnych objawów choroby przy dawce prednizolonu ≤ 5 mg na dobę. <u>Leczenie biologiczne</u> Rituksymab może być stosowany we wczesnej uogólnionej miastonii o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu oraz w miastonii z przeciwciałami przeciw MuSK, szczególnie w przypadkach opornych na standardowe leczenie. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych. <u>Nowe terapie immunomodulujące</u> W przypadkach miastonii opornej na leczenie można rozważyć zastosowanie nowych terapii immunomodulujących. Do tej grupy należą inhibitory dopełniacza, które blokują aktywację układu dopełniacza związaną z autoprzeciwciałami przeciw receptorowi acetylocholino i prowadzą do zahamowania uszkodzenia złącza nerwowo-mięśniowego. Leki z tej grupy mogą być podawane dożylnie lub podskórnie i obejmują m.in. zilukoplan, ekulizumab oraz rawulizumab. Alternatywną strategią terapeutyczną są inhibitory receptora FcRn, które zmniejszają stężenie krążących autoprzeciwciał IgG poprzez hamowanie ich recyklingu. Do tej grupy należą m.in. efgartigimod oraz rozanoliksizumab. Terapie te stosuje się jako leczenie dodane do standardowej terapii u pacjentów z miastenią oporną na leczenie lub z wysoką aktywnością choroby, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli objawów po zastosowaniu co najmniej dwóch leków immunosupresyjnych lub wymagają częstych kursów immunoglobulin dożylnych lub plazmaferezy. Leczenie to powinno być wdrażane w wyspecjalizowanych ośrodkach po ocenie wielodyscyplinarnej. <u>Leczenie zaostrzeń choroby</u> W ciężkich zaostrzeniach choroby lub w przypadku ryzyka przetomu miastenicznego stosuje się leczenie ratunkowe w postaci immunoglobulin dożylnych lub plazmaferezy. Immunoglobuliny dożylnie podaje się w dawce 1 g/kg w ciągu 2-3 dni, z możliwością powtórzenia leczenia w przypadku braku odpowiedzi. W przypadku niewydolności oddechowej zalecana dawka wynosi 2 g/kg podawana w ciągu 5 dni. Alternatywą jest plazmafereza wykonywana w kilku sesjach w ciągu 5-10 dni. Terapie te stosuje się w leczeniu ostrych zaostrzeń i nie są zalecane jako leczenie podtrzymujące. <u>Postępowanie w przypadku pogorszenia stanu klinicznego</u> W przypadku pogorszenia stanu klinicznego należy ocenić możliwość nawrotu choroby, działań niepożądanych leczenia lub współistniejących chorób. Postępowanie obejmuje ponowne włączenie pirydostygminy w leczeniu objawowym, powrót do schematu leczenia steroidowego oraz ewentualne włączenie lub modyfikację terapii immunosupresyjnej. Pacjenci z nasilonymi objawami opuszkowymi lub oddechowymi wymagają hospitalizacji, monitorowania funkcji oddechowej oraz w razie potrzeby leczenia na oddziale intensywnej terapii.
SANEM 2025 (Arabia Saudyjska)	<u>Ogólne zasady leczenia miastonii</u> Postępowanie terapeutyczne obejmuje leczenie objawowe, immunosupresyjne oraz terapie ukierunkowane immunologicznie. Dobór leczenia zależy od aktywności choroby, podtypu serologicznego, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz indywidualnych cech pacjenta. Stosuje się zarówno terapie standardowe, jak i nowe leki biologiczne modulujące odpowiedź immunologiczną. <u>Leczenie objawowe i kortykosteroidy</u> Leczenie objawowe obejmuje stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy np. pirydostygminy, stosowanych jako terapia początkowa. Kortykosteroidy są podstawą leczenia uogólnionej miastonii oraz u pacjentów z miastenią oczną niewystarczająco kontrolowaną pirydostygminą. <u>Niesteroidowe leczenie immunosupresyjne</u>

Wytyczne	Treść
	Niesteroidowe leki immunosupresyjne stosuje się jako terapię uzupełniającą do kortykosteroidów do momentu uzyskania pełnego efektu terapeutycznego. Leki stosowane: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji stosuje się alternatywne leki immunosupresyjne. <u>Leczenie biologiczne</u> Rituksymab - stosowany u pacjentów z miastenią anti-MuSK oraz w wybranych przypadkach miastonii odpornej lub wysoce aktywnej. Inhibitory receptora FcRn - efgartigimod i rozanoliksizumab, stosowane u pacjentów z chorobą oporną lub wysoką aktywnością. Inhibitory receptora FcRn mogą być rozważane jako leczenie drugiej linii w podgrupie pacjentów z miastenią anti-mUsk. Inhibitory dopełniacza C5 - zilukoplan, ekulizumab oraz rawulizumab, stosowane u pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-dodatnią oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub z wysoce aktywną postacią choroby. Zilukoplan działa poprzez blokadę rozszczepienia C5 oraz hamowanie tworzenia kompleksu C5b6. Stosowanie inhibitorów dopełniacza u pacjentów seronegatywnych lub z przeciwciałami przeciw LRP4 pozostaje ograniczone ze względu na brak badań klinicznych. W miasteni anti-MuSK nie jest zalecane stosowanie inhibitorów dopełniacza. <u>Leczenie miastonii odpornej</u> Miastenia oporna obejmuje pacjentów z częstymi przełomami miastenicznymi lub brakiem odpowiedzi na konwencjonalną terapię immunosupresyjną po około 6 miesiącach leczenia. W takich przypadkach stosuje się IVIG lub plazmaferezę. U pacjentów z wysoką aktywnością choroby lub niewystarczającą odpowiedzią po 6 miesiącach leczenia kortykosteroidami i niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi zaleca się intensyfikację terapii, w tym zastosowanie inhibitorów C5, w tym zilukoplanu, inhibitorów FcRn lub rituksymabu. <u>Leczenie chirurgiczne - tymektomia</u> Tymektomia jest wskazana u wszystkich pacjentów z grasiczakiem. W przypadku uogólnionej miastonii bez grasiczaka zaleca się zabieg u pacjentów AChR-dodatnich. Zabieg należy wykonać możliwie wcześniej po rozpoznaniu choroby, o ile stan pacjenta jest stabilny. W przypadku umiarkowanych lub ciężkich objawów tymektomię odradza się do momentu kontroli choroby, chyba że obecny jest złośliwy grasiczak wymagający pilnego leczenia. Zakres wieku pacjentów: 18-65 lat.
NGI 2025 (Izrael)	<u>Ogólne zasady leczenia miastonii</u> Postępowanie terapeutyczne w miasteni obejmuje leczenie immunosupresyjne, terapię objawową oraz nowoczesne terapie biologiczne. Dobór leczenia zależy od aktywności choroby, podtypu serologicznego oraz odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W przypadku braku skutecznej kontroli choroby w ciągu pierwszego roku od rozpoznania zaleca się wczesne włączenie terapii o wysokiej skuteczności. Wysokiej skuteczności biologiczne terapie mogą być stosowane także u pacjentów z przewlekłą miastenią. <u>Leczenie chirurgiczne - tymektomia</u> Rozważa się u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciw AChR oraz u chorych z grasiczakiem. Zabieg powinien być wykonany możliwie wcześniej po rozpoznaniu choroby, jeśli stan pacjenta jest stabilny. W ciężkich lub niestabilnych przypadkach tymektomię odradza się do momentu kontroli

Wytyczne	Treść
	objawów, chyba że obecny jest grasiczak wymagający pilnej interwencji chirurgicznej. <u>Kortykosteroidy</u> Kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia i są często stosowane jako terapia początkowa. Terapia powinna być wprowadzana stopniowo w celu ograniczenia ryzyka nasilania słabości mięśniowej i możliwego przejścia w kryzys miasteniczny. W sytuacjach ostrych, np. u pacjentów intubowanych, dopuszcza się początkowe stosowanie wyższych dawek prednizonu (ok. 1 mg/kg) po uprzednim zastosowaniu plazmaferezy lub immunoglobulin dożylnych. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych długotrwałe stosowanie steroidów należy ograniczać, zmniejszając dawkę poniżej 10 mg prednizonu na dobę (optymalnie 5-7,5 mg). <u>Leki oszczędzające sterydy</u> Celem leczenia immunologicznego jest minimalizacja ekspozycji na kortykosteroidy, w tym u pacjentów w remisji, poprzez włączenie leków oszczędzających sterydy. W większości przypadków konieczne jest wczesne włączenie niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Ze względu na wolniejszy początek działania tych leków (często kilka miesięcy) w ostrych zaostrzeniach lub jako terapia pomostowa stosuje się plazmaferezę lub IVIG. Stosowane leki oszczędzające sterydy obejmują: Azatiopryna - stopniowa eskalacja dawki, monitorowanie morfologii i funkcji wątroby, dawka docelowa dostosowana do odpowiedzi klinicznej. Mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus - alternatywy przy nietolerancji lub nieskuteczności azatiopryny. Rytuksymab lub jego lek biopodobny - preferowany w miastonii anty-MuSK; może być stosowany wczesnym leczeniem w przypadkach wymagających szybkiego efektu terapeutycznego. IVIG - skuteczne w ostrych zaostrzeniach i kryzysach miastenicznych, również jako terapia pomostowa podczas włączania leków immunosupresyjnych; zalecane w ciąży, u dzieci i gdy inne terapie są przeciwwskazane. <u>Nowoczesne terapie biologiczne</u> Inhibitory FcRn Efgartigimod, rozanoliksizumab, nipokalimab oraz badany batoklimab zmniejszają stężenie autoprzeciwciał IgG poprzez blokadę recyklingu FcRn. Stosowane są u pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-dodatnią o ciężkim. Terapie te mogą być podawane dożylnie lub podskórnym, cyklicznie, co kilka tygodni, i mają udokumentowany wpływ na zmniejszenie hospitalizacji. Inhibitory dopełniacza C5 Ekulizumab i rawulizumab blokują C5, hamując tworzenie kompleksu atakującego błonę (MAC) i zmniejszając uszkodzenie postsynaptyczne w miastonii AChR-dodatniej. Rawulizumab charakteryzuje się wydłużonym czasem działania, umożliwiając rzadsze dawkowanie. Przed terapią niezbędne jest zabezpieczenie przeciwko zakażeniom meningokokowym (szczepienie lub profilaktyka antybiotykowa). <u>Leczenie pacjentów z miastenią oporną lub aktywną</u> Miastenia oporna na leczenie lub o wysokiej aktywności to uogólniona miastenia (MGFA IIB lub wyższa), która pozostaje bardzo aktywna i słabo reaguje na farmakoterapię, mimo stosowania kortykosteroidów i co najmniej jednego leku immunosupresyjnego. Obejmuje to utrzymujące się objawy, nawracające zaostrzenia lub kryzysy miasteniczne, niemożność zmniejszenia dawki steroidów

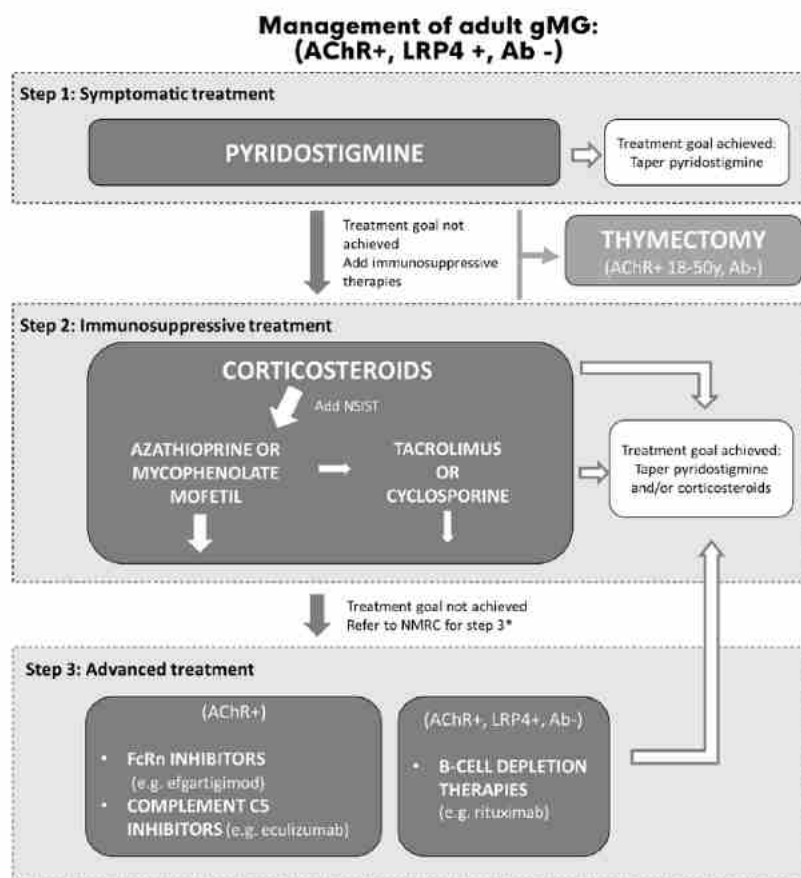
Wytyczne	Treść
	oraz nietolerowane działania niepożądane lub przeciwwskazania do standardowej terapii. W takich przypadkach wskazane jest zastosowanie: • intensyfikacji leczenia kortykosteroidami i lekami oszczędzającymi sterydy, • plazmaferezy lub IVIG jako terapii pomostowych, • włączenie biologicznych terapii o wysokiej skuteczności: inhibitory FcRn, inhibitory C5, rytuksymab, samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami. Decyzję o eskalacji podejmuje się na podstawie całokształtu przebiegu choroby, tolerancji leczenia i obciążenia chorobowego. Wysokiej skuteczności biologiczne terapie mogą być włączane także u pacjentów z przewlekłą chorobą lub po licznych hospitalizacjach. <u>Pacjenci seronegatywni lub LRP4-dodatni</u> Zasady leczenia są zbliżone do pacjentów AChR-dodatnich. Przy łagodnych i umiarkowanych objawach leczenie pierwszej linii obejmuje kortykosteroidy z lub bez azatiopryny. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi stosuje się mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab lub takrolimus. W chorobie odpornej lub ciężkiej można włączyć zaawansowane terapie biologiczne, w tym inhibitory C5 i FcRn, samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami. Skuteczność nowych biologików w tych podgrupach nie została udokumentowana w dedykowanych badaniach, dlatego decyzje opierają się na opinii ekspertów.
PNS 2026 (Portugalia)	<u>Leczenie objawowe</u> Pyridostygmina jest lekiem pierwszego wyboru dla wszystkich pacjentów z objawową miastenią, niezależnie od ciężkości i grupy serologicznej. Zaleca się rozpoczęcie od 30 mg 3-4 razy dziennie, zwiększając stopniowo do maks. 90 mg/dobę w kilku dawkach. W MG MuSK dodatkowo titrację należy prowadzić wolniej, z monitorowaniem objawów i działań niepożądanych. Odstawienie leku jest wskazane w przypadku asymptomatycznych pacjentów lub przed rozpoczęciem immunosupresji; tymczasowe przerwanie zaleca się w kryzysie miastenicznym wymagającym wentylacji mechanicznej. <u>Immunosupresja podtrzymująca</u> Kortykosteroidy Kortykosteroidy są pierwszą linią terapii immunosupresyjnej. • Miastenia oczna, łagodna uogólniona oraz umiarkowana uogólniona niebulbarna (klasy MGFA I, IIa, IIb i IIIa): prednizolon 10 mg/dzień, zwiększając co 5-7 dni do 1 mg/kg/dzień, utrzymanie dawki 4-8 tygodni, następnie stopniowe zmniejszanie. • Umiarkowana bulbarna, ciężka MG, kryzys miasteniczny (IIIb-V): hospitalizacja, IVIG/plazmafereza, prednizolon 1-1,5 mg/kg/dzień, utrzymanie dawki 4-8 tygodni. Monitorowanie działań niepożądanych jest obowiązkowe, szczególnie przy chorobach współistniejących. Tradycyjne NSI NSI stosuje się, gdy: kortykosteroidy są przeciwwskazane (lub odrzucane przez pacjenta), konieczna jest szybka kontrola objawów lub przy nawrotach objawów podczas redukcji sterydów. Preferowane leki: azatiopryna i mykofenolan mofetylu (pierwsza linia leczenia); metotreksat jako alternatywa. Cyklosporyna, takrolimus i cyklofosfamid nie są zalecane. Rytuksymab • MuSK dodatnia MG: wskazany w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji kortykosteroidów. • AChR dodatnia MG: opcjonalnie jako dodatek (w łagodnej uogólnionej MG) lub alternatywa dla sterydów w łagodnej (uogólnionej), umiarkowanej

Wytyczne	Treść
	(uogólnionej bulbarnej) i ciężkiej MG, w tym w kryzysie miastenicznym po wstępnym leczeniu IVIG/plazmaferazą. - Dawki i schemat powtórzeń zależą od nasilenia objawów i wcześniejszej odpowiedzi. <u>Nowe terapie: FcRn i C5</u> aFcRn i inhibitory C5 stosuje się w przypadkach wymagających szybkiej i wysokiej skuteczności w sytuacjach takich jak: brak poprawy po rytuksymabie, oporność na sterydy, nawroty przy dawce $\leq 7,5$ mg prednizolonu, kryzys miasteniczny. - C5i tylko w MG AChR dodatkowo; aFcRn w AChR dodatkowo i innych grupach. - Preferowane leki: rawulizumab lub zilukoplan w C5i; efgartigimod lub rozanolixizumab w aFcRn. - Leki stosowane głównie jako terapia pomostowa do czasu pełnego działania NSI. <u>Immunoglobuliny i plazmaferaza</u> - IVIG i plazmaferaza ograniczone do przypadków MG uogólnionej umiarkowanej/ciężkiej, opornych na prednizolon, rytuksymab, aFcRn lub C5i. - Stosowane jako terapia pomostowa, dopasowana dawka do odpowiedzi klinicznej. <u>Leczenie wspomagające w zaostrzeniach</u> - W przypadku niewydolności oddechowej: wczesne zastosowanie NIV (BiPAP) i technik oczyszczania dróg oddechowych. - Pyridostygmina przerywana po intubacji, kontynuowana przy NIV i przy planowanym odstawieniu wentylacji mechanicznej. <u>Tymektomia</u> - Wskazana u pacjentów z grasiczakiem. - U pacjentów bez grasiczaka: rozważana w MG AChR dodatkowo, przy nieskutecznej lub nietolerowanej immunoterapii, opcjonalnie w MG seronegatywnej i ocznej. - Nie rekomendowana w MG MuSK lub LRP4 dodatkowo. - Przed zabiegiem IVIG/plazmaferaza stosowane tylko w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej MG (III-IV); leczenie steroidami nie jest przeciwwskazane.
HNS 2025 (Grecja)	Oczekuje się, że chorzy ze wszystkimi podtypami miastonii odniosą korzyści ze stosowania pirydostygminy i sterydów. - IVIg lub PLEX powinny być łatwo dostępne we wszystkich przypadkach miastonii w stanie przetomu miastenicznego lub zbliżającego się przetomu. Skuteczność szybko działających FcRn i inhibitorów dopełniacza C5 w ciężkich zaostrzeniach miastonii pozostaje do sprawdzenia w praktyce klinicznej. Nowe leki immunomodulujące o szybkim działaniu (tj. inhibitory dopełniacza C5 i blokery FcRn) można indywidualnie włączać do różnych schematów terapeutycznych w celu poprawy wyników leczenia. - Innowacyjnym podejściem, które jednak nie zostało jeszcze uwzględnione w żadnych europejskich ani międzynarodowych wytycznych, byłoby rozpoczęcie leczenia szybko działającymi lekami (IVIg, PLEX) lub immunosupresyjnymi wcześniej po rozpoznaniu choroby, aby osiągnąć wcześniejszą kontrolę choroby i ewentualnie stosować niskie dawki sterydów, unikając ich działań niepożądanych. - Tymektomię należy wykonać we wszystkich przypadkach grasiczaka, natomiast u pacjentów bez grasiczaka należy rozważyć jej wykonanie w zależności od konkretnych wskazań.

Wytyczne	Treść
	- Kobiety w ciąży z miastenią powinny być pod ścisłą kontrolą neurologa specjalizującego się w tej dziedzinie. - Zastosowanie ustrukturyzowanych skal do oceny stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie podczas zaplanowanych wizyt jest przydatne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, ułatwia monitorowanie i pozwala lepiej wykryć ewentualne pogorszenie, które może potencjalnie prowadzić do przełomu miastenicznego. - W praktyce, decyzje terapeutyczne, oprócz danych potwierdzonych naukowo, powinny uwzględniać dostępność leków, koszt leczenia i perspektywę pacjenta. - Pacjenci z miastenią, podobnie jak z innymi chorobami przewlekłymi, potrzebują wystarczająco dużo czasu na omówienie z lekarzem alternatywnych opcji leczenia, zanim lekarz zaproponuje im optymalną metodę leczenia. - Zasada „uniwersalna” nie ma zastosowania do leczenia miastonii. Schemat terapeutyczny powinien być zindywidualizowany w zależności od typu immunologicznego, ciężkości choroby, chorób współistniejących, wieku pacjenta oraz jego potrzeb osobistych i zawodowych.

AChR - receptor acetylocholiny (ang. *Acetylcholine Receptor*); aFcRn - antagonist receptoru FcRn (ang. *Anti-Neonatal Fc Receptor*); BiPAP - dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *Bilevel Positive Airway Pressure*); C5 - składnik dopełniacza C5 (ang. *Complement component 5*); C5i - inhibitor składnika dopełniacza C5 (ang. *C5 Inhibitor*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*); FcRn - neonatlny receptor fragmentu Fc (ang. *Neonatal Fc Receptor*); IVIG - dożylna immunoglobulina (ang. *Intravenous Immunoglobulin*); LRP4 - białko związane z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości 4 (ang. *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4*); MAC - kompleks atakujący błonę (ang. *Membrane Attack Complex*); MG - miastenia (ang. *Myasthenia Gravis*); MGFA - klasyfikacja Miastenia Gravis Foundation of America (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*); NSI - niesteroidowy lek immunosupresyjny (ang. *Non-Steroidal Immunosuppressant*).

Ryc. 18. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii AChR+, LRP4+ i Ab- wg wytycznych belgijskich (De Blecker 2024).



Ryc. 19. 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^f - Ciclosporin A - Methotrexat	- Glukokortikoide^a und/oder - Azathioprin - Thymektomie^b	- Glukokortikoide^a und/oder - Mycophenolat-Mofetil^f - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus	- Glukokortikoide^a und/oder - Azathioprin	- Glukokortikoide^a und/oder - Mycophenolat-Mofetil^f - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus
	Korrektur-OP	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
		- Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^g, Ravulizumab^g, Zilucoplan^g) - FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^g, Rozanolixizumab^g) - CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) - Thymektomie^b	- IVIGⁱ - Plasmapherese/Immunadsorption - AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h	- FcRn-Modulator (Rozanolixizumab^g) - CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)	- IVIGⁱ - Plasmapherese/Immunadsorption - AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	- IVIGⁱ - Plasmapherese/Immunadsorption - Steroidpulstherapie^a			

#: (Wysoco) 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, plazmaferesa i immunoadsorcja) 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. Rozanolixizumab 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 acetylocholino; gMG, uogólniona MG; MG, miastenia; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; LRP4, lipoprotein-related protein 4; MMF, mykofenolan mofetylu; SCIG, podskórne Ig.

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: 12.03.2026 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. 24. Rekomendacje refundacyjne dla zilukoplanu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	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 2026	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Zilukoplan w terapii dodanej do standardowego leczenia nie jest rekomendowany do stosowania u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), ponieważ uzasadnienie przedstawione przez Podmiot odpowiedzialny, dotyczące kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a dodatkowo Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWTTC 2023	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG)	Brak rekomendacji z uwagi na ocenę NICE
NCPE	-	-
HAS 2024	Terapia dodana w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	HAS rekomenduje stosowanie zilukoplanu w terapii dodanej do terapii standardowej, 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 2025	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), którzy są oporni na konwencjonalne terapie immunologiczne*.	PBAC rekomenduje wpisanie zilukoplanu (Zilbrysq®) na listę leków refundowanych w ocenianym wskazaniu z zastrzeżeniem, że lek powinien być dostępny tylko w ramach specjalnych procedur programu <i>Section 100 Highly Specialised Drugs</i> . Dodatkowo, chociaż pierwotny wniosek dotyczył tylko pacjentów opornych na leczenie, PBAC sugeruje, że lek powinien być dostępny również w tzw. „bridging setting” (leczenie przejściowe między terapiami) ze względu na wysokie niezaspokojone potrzeby kliniczne, uzasadnienie kliniczne oraz poparcie ze strony lekarzy, którzy chcą mieć swobodę wyboru terapii dla konkretnego pacjenta.
PHARMAC	-	-
CADTH 2025	W leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych	CADTH rekomenduje stosowanie zilukoplanu, w terapii dodanej do terapii

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	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	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	-	-

* Kryteria dla pacjentów uznanych za opornych na konwencjonalne terapie immunologiczne są następujące: pacjenci, którzy (1) byli leczeni przez co najmniej 1 rok dwoma lub większą liczbą z następujących terapii: prednizon, azatiopryna, mykofenolan, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, takrolimus, rytuksymab, eculizumab, inne kortykosteroidy stosowane w uogólnionej miastonii, inne terapie immunosupresyjne; lub (2) mieli historię leczenia co najmniej jedną z powyższych terapii przez co najmniej 1 rok i wymagana była przewlekła plazmafereza, dożylna immunoglobulina (IVIg) lub podskórna immunoglobulina (SCIg) przynajmniej co 3 miesiące w ciągu 12 miesięcy.

2 Analiza kliniczna (AKL)

2.1 Uwaga 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.

W przypadku obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) jako komparatory dla analizowanej technologii obrano efgartigimod, rawulizumab oraz, jako komparator dodatkowy, PLC + SoC.

Ponadto, rytuksymab jako komparator nie został uwzględniony w analizach. Biorąc jednak pod uwagę wytyczne kliniczne oraz zapisy PL B.157, zastosowanie rytyksumabu znajduje również uzasadnienie u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. W związku z powyższym analizy powinny uwzględniać rytyksymab jako komparator w populacji AChR-Ab+.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w ramach AE oraz BIA, SoC jako komparator nie został uwzględniony, przy czym nie podano uzasadnienia.

W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Program lekowy B.157 obowiązuje od 1 kwietnia 2024 r. i w ramach niego jest dostępnych kilka opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania: efgartigimod, rawulizumab i rytuksymab. Wnioskowany program lekowy (dla zilukoplanu) obejmuje populację chorych z [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDAKOWANE]

Mając na uwadze obowiązywanie programu lekowego B.157 od 1 kwietnia 2024 r. oraz dostępność kilku opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania (efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab), a także [REDAKOWANE], realnym wyborem dla pacjenta we wnioskowanym wskazaniu jest stosowanie innowacyjnego leczenia. W związku z tym terapia standardowa (SoC) nie stanowi terapii, która zostanie zastąpiona przez zilukoplan. Zilukoplan będzie dodawany do terapii standardowej.

Wybór komparatorów w populacji AChR+ został również zdefiniowany zgodnie z [REDAKOWANE]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dr hab. n. med. Elżbiety Klimiec-Moskał, zawartą w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.6.2024 dotyczącym rytuksymabu (AOTMiT RTX) terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK.

Zgodnie z wytycznymi MGFA 2021 rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z przeciwciałami MuSK+, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastonii z przeciwciałami AChR+ jest niepewna (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wyniku skali MG-ADL w porównaniu z placebo wykazany w badaniu BeatMG) (MGFA 2021, Nowak 2022).

Zgodnie z wynikami opracowania wtórnego Li 2025 łagodny przebieg choroby, brak oporności na leczenie, niska dawka rytuksymabu oraz obecność przeciwciał MuSK w porównaniu z przeciwciałami AChR przewidują lepszą skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną (Li 2025).

W związku z powyższym rytuksymab (*off-label*) nie został uwzględniony jako komparator dla zilukoplanu w populacji chorych AChR+.

2.2 Uwaga 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia) oraz zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia:

- a) *Zgodnie z AKL, porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem oceniono na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - Chen 2023 i Sacca 2023. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem na podstawie analizy Wnioskodawcy. Nie wyjaśniono przyczyny braku przeprowadzenia analizy MAIC dla porównania z efgartigimodem.*

- b) *Opis analizy MAIC powinien również zawierać szczegółowy opis przeprowadzonego wyszukiwania, charakterystykę uwzględnionych badań wraz z oceną ich jakości. Należy również przedstawić zidentyfikowane ograniczenia.*

Odpowiedź:

Ad. a):

Porównanie na podstawie analizy MAIC zostało przeprowadzone jedynie w ramach tej samej klasy leków. Wnioskodawca nie dysponuje analizą MAIC dla zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu.

Ad. b):

W ramach uzupełnienia do analiz dołączono pełną analizę MAIC Wnioskodawcy, zawierającą szczegółowy opis przeprowadzonego wyszukiwania, charakterystykę uwzględnionych badań, ocenę heterogeniczności badań i ograniczenia analizy. Są to nieopublikowane/poufne dane "data on file" i nie mogą zostać opublikowane przez AOTMiT w żadnym z dokumentów.

3 Analiza ekonomiczna (AE)

3.1 Uwaga 1

Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, która pozwoliłaby na dopuszczenie przedstawienia oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań head-to-head porównujących ocenianą technologię z komparatorami oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej. W przypadku braku wiarygodnych źródeł wskazujących na brak różnic między lekami należy przedstawić wyniki CUA /analizy kosztów konsekwencji w zależności od uzyskanych wyników AKL. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić jeden z wariantów analizy.

Odpowiedź:

Zgodnie z wielokrotnie cytowanym artykułem 13.3 Ustawy refundacyjnej jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (Ustawa refundacyjna 2011).

W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań pierwotnych, w tym randomizowanych badań klinicznych, oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), a także biorąc pod uwagę podobne pozycjonowanie w programie lekowym i w wytycznych klinicznych, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W ramach uzupełnienia poniżej przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem.

Tab. 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych: ZILU vs EFG.

Parametr	Wyniki
Wyniki zdrowotne	
Zmiana wyniku skali MG-ADL	Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05 Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=n
Zmiana wyniku skali MGC	Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05
Zmiana wyniku skali QMG	Chen 2023: MD=-1,16 pkt [95%CI: -2,36; 0,04], p=ns Sacca 2023: MD=2,13 pkt [95%CI: -0,01; 4,27], p=ns

Tab. 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych: ZILU vs RAW.

Parametr	Wyniki
Wyniki zdrowotne	
Zmiana wyniku skali MG-ADL	Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], p=ns Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], p=ns
Zmiana wyniku skali MGC	Bd
Zmiana wyniku skali QMG	Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], p<0,05 Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], p=ns

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

4.1 Uwaga 1

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni zilukoplanem w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego dla rozanoliksyzumabu (Rystiggo) wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu miastonii (przeprowadzonego w grudniu 2024 r.) oraz konsultacji z ekspertem klinicznym doświadczonym w leczeniu miastonii.

Odpowiedź:

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie

[Redacted content]

Kryteria włączenia do programu lekowego dla zilukoplanu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Średnią liczbę chorych z miastenią, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na [REDACTED]

Nie istnieją inne dane epidemiologiczne dotyczące populacji docelowej, w szczególności dotyczące chorych spełniających specyficzne, zawężone kryteria włączenia do programu lekowego dotyczące wcześniej stosowanego leczenia.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym analizy (analiza podstawowa) przejmowanie rynku przez zilukoplan przyjęto na podstawie [REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku dla zilukoplanu dla analizy podstawowej oraz wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego.

Tab. 27. Liczby chorych rozpoczynających leczenie zilukoplanem w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania - wariant minimalny i maksymalny.

	I rok	II rok
Analiza podstawowa	■	■
Wariant minimalny	■	■
Wariant maksymalny	■	■

Można przyjąć, że scenariusz minimalny i maksymalny pokrywa niepewność związaną z przyjęciem liczebności populacji docelowej.

5 Wskazanie źródeł danych

5.1 Uwaga 1

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować:

- BIA i CMA: wskazano, że koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie

[REDACTED]

- Wnioskodawca nie przekazał kodu i bazy danych do porównania pośredniego MAIC umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji.

Odpowiedź:

Wymienione źródła informacji załączono do analiz. Są to nieopublikowane/poufne dane "data on file" i nie mogą zostać opublikowane przez AOTMiT w żadnym z dokumentów.

6 Dodatkowe uwagi

6.1 Uwaga 1

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ. Proszę także o aktualizację informacji odnośnie refundacji Zilbrysq w krajach UE i EFTA.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono porównanie wyników analiz podstawowych dla BIA i CMA przed aktualizacją i po aktualizacji. Aktualizacja podanych źródeł powoduje zmianę wyników analiz BIA o [REDACTED]

[REDACTED] W związku ze znikomymi różnicami w wynikach odstąpiono od aktualizacji wszystkich możliwych wariantów analiz wrażliwości.

Pliki Excel uwzględniające aktualizację źródeł danych załączono w ramach uzupełnienia.

Aktualizację informacji odnośnie refundacji Zilbrysq w krajach UE i EFTA załączono do analiz. Są to nieopublikowane/poufne dane "data on file" i nie mogą zostać opublikowane przez AOTMiT w żadnym z dokumentów.

Obliczenia BIA

Analiza z RSS

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza bez RSS

Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Obliczenia CMA

Analiza z RSS

Tab. 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Wariant 2	1000000	1000000	1000000	1000000

Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Wariant 2	1000000	1000000	1000000	1000000

Analiza bez RSS

Tab. 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Wariant 2	1000000	1000000	1000000	1000000

Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Wariant 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Wariant 2	1000000	1000000	1000000	1000000

Spis tabel

Tab. 1. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.03.2026 r.	3
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.03.2026 r.	3
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.03.2026 r.	4
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 05.03.2026 r.	4
Tab. 5. Spis badań włączonych do przeglądu.	7
Tab. 6. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	11
Tab. 7. Charakterystyka pacjentów w badaniu Di Stefano 2025.	18
Tab. 8. Średnie wartości wyjściowe MG-ADL i QMG oraz różnice średnich dla pacjentów, którzy ukończyli 24-tygodniową obserwację (36 pacjentów w grupie MG-ADL, QMG i prednizonu oraz 16 pacjentów w grupie MGC).....	19
Tab. 9. Skumulowane odpowiedzi w skali MG-ADL, QMG i MSE w kolejnych punktach obserwacji.	19
Tab. 10. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) u wszystkich pacjentów leczonych zilukoplanem.	22
Tab. 11. Ocena jakości badania Di Stefano 2025 wg skali NICE.	23
Tab. 12. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia raportowane u chorych włączonych do badania Di Martino 2025.....	29
Tab. 13. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS)....	31
Tab. 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2026 r.	32
Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.03.2026 r.	33
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 05.03.2026 r.	33
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 05.03.2026 r.	34
Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	35
Tab. 19. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	35
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.03.2026 r.	36

Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	37
Tab. 22. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	38
Tab. 23. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące leczenia miastonii.	40
Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla zilukoplanu w analizowanym wskazaniu.	61
Tab. 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych: ZILU vs EFG.	68
Tab. 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych: ZILU vs RAW.	68
Tab. 27. Liczby chorych rozpoczynających leczenie zilukoplanem w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania - wariant minimalny i maksymalny.	70
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości...	72
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości...	72
Tab. 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.	73
Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.	73
Tab. 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.	73
Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.	73

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią - porównanie z efgartigimodem i rawulizumabem (diagram QUOROM/PRISMA).	5
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią - porównanie z placebo (diagram QUOROM/PRISMA).	6
Ryc. 3. Zmiany wyników MG-ADL w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).	13
Ryc. 4. Zmiany wyników QMG w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).	14
Ryc. 5. Zmiany wyników MGC w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).	14
Ryc. 6. Zmiany wyników MG-QoL 15r w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).	14
Ryc. 7. Zmiany wyników Neuro-QoL w domenie dotyczącej zmęczenia w przebiegu badania RAISE-XT w ciągu 96 tygodni leczenia zilukoplanem (Howard 2024b).	15
Ryc. 8. Odsetki pacjentów w badaniu RAISE-XT, którzy osiągnęli redukcję wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt., QMG ≥ 5 pkt., minimalne nasilenie objawów (MSE) (Howard 2024b).	16
Ryc. 9. Zmiany średnich wyników A) MG-ADL, B) QMG, C) MGC i D) MG-QOL-15 w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia zilukoplanem u pacjentów z miastenią.	20
Ryc. 10. A) Zmiany średniej dawki dobowej prednizonu (mg) w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia zilukoplanem. B) średnia dawka dobową prednizonu^ C) odsetek przerwania leczenia prednizonem w różnych punktach czasowych. D) rozkład dawek prednizonu w okresie obserwacji po leczeniu zilukoplanem.	21
Ryc. 11. Wyniki skali MG-ADL w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.	24
Ryc. 12. Wyniki skali QMG w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.	25
Ryc. 13. Wyniki skali MGC w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.	26
Ryc. 14. Odsetki odpowiedzi w skalach MG-ADL i QMG w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.	27
Ryc. 15. Dawka dobową prednizonu w poszczególnych punktach czasowych w badaniu Di Martino 2025.	28
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).	34
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).	37
Ryc. 18. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii AChR+, LRP4+ i Ab- wg wytycznych belgijskich (De Blecker 2024).	59

Ryc. 19. Schemat postępowania terapeutycznego w miastonii wg <i>German Neurological Society</i> (GNS 2024).	60
---	----

Bibliografia

ABN 2025	Jacob S, Farrugia ME, Hewamadduma C, et al Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update) Practical Neurology 2025;25:422-437.
AOTMiT RTX	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/RPT/OT.422.1.6.2024_Rytuk_symab_off-label_20240221_BIP.pdf [dostęp 05.03.2026 r.]
AWTTC 2023	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). Zilucoplan (Zilbrysq®) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/zilucoplan/ [dostęp: 12.03.2026 r.]
CADTH 2024	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Recommendation. Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp: 12.03.2026 r.]
ChPL Ultomiris	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.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. Acta Neurol Belg. 2024 Aug;124(4):1371-1383.
EMA summary 2023	https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-zilbrysq_en.pdf [dostęp 01.07.2025 r.]
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1064/ [dostęp: 12.03.2026 r.]
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. Eur J Neurol. 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.]

HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS). ZILBRYSQ (zilucoplan sodique) - Myasthénie. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [dostęp: 12.03.2026 r.]
HNS 2025	Chroni E., Zouvelou V., Dardiotis E., Konitisiotis S., Heliopoulos I., Tsivgoulis G., Kimiskidis V.K. Treatment recommendations for myasthenia gravis: a consensus paper of The Hellenic Neurological Society. Archives of Clinical Neurology 34:2-2025, 18-50.
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, Śmiłowski 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. Lancet Neurol. 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, Śmiłowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Bloemers J, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE-XT Study Team*. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Apr 17;17:17562864241243186. doi: 10.1177/17562864241243186.
Howard 2024b	Howard J. et al. Long-term zilucoplan in generalized myasthenia gravis: 96-week follow-up interim analysis of RAISE-XT. European Journal of Neurology 2024 31 Supplement 1.
Howard 2025	Howard, J., et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in gMG: 120-week interim analysis of RAISE-XT. Clinical Neurology. 2025; 65, S251
IQWIG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis). https://www.iqwig.de/download/a24-26_zilucoplan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 12.03.2026 r.]
Kostera-Pruszczyk 2013	Kostera-Pruszczyk A. Postępowanie terapeutyczne w miastonii. Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (1): 11-15.
Li 2025	Li J, Chen D, Zhao F, Cao W, Jin P. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for myasthenia gravis: a single-arm meta-analysis. Daru. 2025 Mar 14;33(1):15. doi: 10.1007/s40199-025-00557-y.
MGFA 2021	Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):114-122.
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.
NGI 2025	Shelly S, Gotkine M, Wilf Yarkoni A, Lotan I, Abraham A, Dori A, Wolfe GI, Regev K, Vaknin A, Ben-Hur T. National guidelines for diagnosis, treatment, and management of myasthenia gravis in Israel. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2025 Aug 3;18:17562864251361607. doi: 10.1177/17562864251361607. PMID: 40766205; PMCID: PMC12322348.
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Zilucoplan for treating antibody positive generalised myasthenia gravis. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11096/documents [dostęp: 12.03.2026 r.]
Nowak 2022	Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, Wolfe GI, Burns TM, Freimer ML, Nations S, Granit V, Smith AG, Richman DP, Ciafaloni E, Al-Lozi MT, Sams LA, Quan D, Ubogu E, Pearson B, Sharma A, Yankey JW, Uribe L, Shy M, Amato AA, Conwit R, O'Connor KC, Hafler DA, Cudkowicz ME, Barohn RJ; NeuroNEXT NN103 BeatMG Study Team. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. <i>Neurology</i> . 2022 Jan 25;98(4):e376-e389. doi: 10.1212/WNL.00000000000013121.
PBS 2025	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Zilucoplan. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/zilucoplan-psd-march-2025 [dostęp: 12.03.2026 r.]
PNS 2026	Cruz S, Matos A, Braz L, Falcão Campos C, Cerqueira J, Medeiros L, Santos E, Santos L, Veiga A. Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. <i>Acta Med Port</i> . 2025 Dec. 15;39(1):62-75.
Raport Miastenia 2023	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
SANEM 2025	Alshehri AM, Alanazy MH, Alabdali M, Abuzinadah AR, Alshareef A, Abulaban A, AlRoughani RA, Abdulla FM, Hassan AMA, Alhatou MI, Almadani A, Alrukn SA, Alsaadi T, Al Salti AM, Shatila A, Thakre MC, Alyahya M, Alzahmi F, AlHajjar L, Alsolaihim AA, Alamro M, Alotaibi MK, Bushnag AA, Bamaga AK, Jumah MA. Consensus guidelines on the diagnosis and management of myasthenia gravis by the Saudi Arabia Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and neuromuscular specialists from the Gulf Cooperation Council region. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2025 Jun 27;18:17562864251346333. doi: 10.1177/17562864251346333. PMID: 40584517; PMCID: PMC12205206.
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium (SMC). Zilucoplan (Zilbrysq®). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zilucoplan-zilbrysq-full-smc2830/ [dostęp: 12.03.2026 r.]

Ustawa
refundacyjna
2011

<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>
[dostęp 05.03.2026 r.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZN 2024

Zorginstituut Nederland (ZN). Zilucoplan (Zilbrysq).
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/gvs-advies-zilucoplan-zilbrysq> [dostęp: 12.03.2026 r.]