

Produkt leczniczy Ultomiris[®]
(rawulizumab) w leczeniu dorosłych
pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG),
u których występują przeciwciała przeciw
receptorowi acetylocholino (AChR) oraz

– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
☎. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, grudzień 2025 r.
Aktualizacja analizy po MW: maj 2026 r.

© Copyright by Instytut Arcana a CERTARA Company

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa ☎ +48 22 2457300 www.astrazeneca.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków ☎ +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Grudzień 2025 r.	
DATA AKTUALIZACJI ANALIZY	Maj 2026 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dot. MW)	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY*

[REDACTED]	- Metodyka - Opracowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych - Selekcja badań do analizy - Ekstrakcja danych - Analiza wyników - Synteza jakościowa i ilościowa wyników - Streszczenie i wnioski - Dyskusja i ograniczenia - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Efektywność praktyczna - Koncepcja analizy - Aktualizacja analizy (2026 r.)
[REDACTED]	- Opracowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych - Selekcja badań do analizy - Ekstrakcja danych - Analiza wyników - Synteza jakościowa i ilościowa wyników - Opublikowane przeglądy systematyczne - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Streszczenie i wnioski - Aktualizacja analizy (2026 r.)
[REDACTED]	- Selekcja badań do analiz - Ekstrakcja danych - Analiza wyników - Synteza jakościowa i ilościowa wyników - Streszczenie i wnioski - Długoterminowa efektywność kliniczna - Aktualizacja analizy (2026 r.)
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

*W analizie korzystano z opracowania HTA dla leku Ultomiris® w gMG ocenianego przez AOTMiT w 2024 r. [24]

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	8
Podsumowanie.....	11
Streszczenie.....	15
1. Metodyka	25
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	25
1.2. Pytanie kliniczne	26
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	28
1.4. Metody identyfikacji badań.....	30
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	30
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	31
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	32
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	33
1.6. Ocena jakości danych	34
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	34
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	35
1.7. Analiza ilościowa	35
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	35
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	36
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	36
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>).....	36
1.8. Metaanaliza statystyczna	37
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	37
1.8.2. Analiza heterogeniczności	37
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	38
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	38
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	39
3. Wynik wyszukiwania badań pierwotnych.....	53
4. Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC względem PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+ – analiza główna	55
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	55
4.2. Charakterystyka populacji	55
4.3. Charakterystyka interwencji	59
4.4. Metodyka badania.....	61
4.5. Ocena heterogeniczności badań.....	61
4.6. Skuteczność kliniczna	62
4.6.1. Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL	68
4.6.1.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL	68

4.6.1.2.	Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL	69
4.6.2.	Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG.....	70
4.6.2.1.	Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG	70
4.6.2.2.	Odpowiedź na leczenia wg skali QMG	71
4.6.2.3.	Ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG	71
4.6.3.	Ocena jakości życia w miastении (MG-QoL-15r)	73
4.6.4.	Ocena objawów neurologicznych (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>)	75
4.6.5.	Pogorszenie stanu klinicznego.....	76
4.6.6.	Przełom miastениczny.....	76
4.6.7.	Istotne pogorszenie objawów choroby	76
4.6.8.	Zastosowanie leczenia ratunkowego.....	77
		77
4.6.10.	Ocena immunogenności	78
4.7.	Bezpieczeństwo	78
4.7.1.	Zgony	86
4.7.2.	Utrata pacjentów z badania	86
4.7.3.	Zdarzenia niepożądane.....	86
4.7.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	86
4.7.5.	Hospitalizacje.....	87
5.	Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+ (CHAMPION OLE)	88
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	88
5.2.	Charakterystyka populacji	89
5.3.	Charakterystyka interwencji	89
5.4.	Skuteczność kliniczna (faza <i>extension</i>)	90
5.4.1.	Ocena czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL	96
5.4.1.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	96
5.4.1.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	97
5.4.2.	Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG.....	99
5.4.2.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	99
5.4.2.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	101
5.4.3.	Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej	102
5.4.4.	Ocena jakości życia w miastении (MG-QoL-15r)	107
5.4.4.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	107
5.4.4.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	108
5.4.5.	Ocena objawów neurologicznych (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>)	109
5.4.5.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	109
5.4.5.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	111
5.4.6.	Pogorszenie stanu klinicznego.....	111
5.4.6.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	111

5.4.6.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	112
5.4.7.	Zastosowanie terapii ratunkowej	113
5.4.8.	Zastosowanie terapii immunosupresyjnej	113
5.4.8.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	114
5.4.8.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	115
5.5.	Ocena bezpieczeństwa (faza <i>extension</i>)	116
5.5.1.	Zgony	120
5.5.2.	Zdarzenia niepożądane (AEs)	120
5.5.2.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	120
5.5.2.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	121
5.5.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	121
5.5.3.1.	Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. <i>follow-up</i>	121
5.5.3.2.	Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. <i>follow-up</i>	122
6.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	123
6.1.	Cel	123
6.2.	Zakres oceny efektywności praktycznej	123
6.3.	Badanie <i>Huntemann 2025</i>	123
6.3.1.	Skuteczność praktyczna	126
6.3.2.	Ocena bezpieczeństwa	127
6.4.	Badanie <i>Katyal 2024</i>	129
6.4.1.	Skuteczność praktyczna	131
6.4.2.	Ocena bezpieczeństwa	132
6.5.	Badanie <i>Stascheit 2025</i>	133
6.5.1.	Skuteczność praktyczna	134
6.5.2.	Ocena bezpieczeństwa	136
6.6.	Badanie <i>Rossini 2025</i>	136
6.6.1.	Skuteczność praktyczna	138
6.6.2.	Ocena bezpieczeństwa	141
6.7.	Badanie <i>Vilciu 2025</i>	141
6.7.1.	Skuteczność praktyczna	143
6.7.2.	Ocena bezpieczeństwa	146
6.8.	Rejestr SPOTLIGHT	146
6.8.1.	Skuteczność praktyczna	148
6.8.2.	Ocena bezpieczeństwa	151
6.8.3.	Dodatkowe dane po MW	151
6.9.	Badanie <i>Di Martino 2025</i>	152
6.9.1.	Skuteczność praktyczna	155
6.9.2.	Ocena bezpieczeństwa	157
7.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	159
7.1.	Cel	159

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	159
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultomiris®	159
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA	161
7.5. Ocena profilu bezpieczeństwa rawulizumabu oraz innych leków stosowanych w leczeniu miastonii na podstawie bazy danych FAERS.....	167
7.5.1. Wyniki z bazy FAERS na podstawie publikacji Wang 2025 [56].....	167
7.5.2. Dodatkowe dane po MW (Wang 2026 [57], Zhou 2026 [58])	172
8. Wnioski	176
8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	176
8.2. Wnioski z długoterminowej analizy efektywności klinicznej	179
8.3. Wnioski z dodatkowej analizy efektywności praktycznej	180
8.4. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	181
9. Ograniczenia	182
10. Dyskusja.....	183
10.1. Wyszukiwanie.....	183
10.2. Wybór komparatora	184
10.3. Wiarygodność zewnętrzna	186
10.4. Wiarygodność wewnętrzna	190
10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.....	191
11. Załączniki.....	193
11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	193
11.2. Diagram wyszukiwania publikacji	194
11.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	195
11.4. Dodatkowe dane analizowane w badaniu CHAMPION MG	202
11.4.1. Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL	202
11.4.2. Analiza dodatkowych punktów końcowych (ang. <i>exploratory data</i>)	203
11.4.3. Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL	205
11.4.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg skali MG-ADL.....	207
11.4.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg skali QMG.....	207
11.5. Analiza <i>post-hoc</i> do badania CHAMPION MG: czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤2 vs >2 lata) ..	208
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
11.7. Wyniki analizy wrażliwości z przeglądu systematycznego Zhong 2024	223
11.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	224
11.8.1. Ocena skali wg <i>Cochrane Risk of Bias 2 tool</i>	224
Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali MG-ADL.....	230
11.8.2. Ocena badań w skali NICE.....	230

11.8.3.	Ocena badań w skali NOS	231
11.8.3.1.	Wyniki oceny NOS dla badania <i>Huntemann 2025</i>	232
11.8.3.2.	Wyniki oceny NOS dla badania <i>Stascheit 2025</i>	233
11.8.3.3.	Wyniki oceny NOS dla rejestru SPOTLIGHT	234
11.8.3.4.	Wyniki oceny NOS dla badania <i>Di Martino 2025</i>	235
11.8.4.	Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	236
12.	Piśmiennictwo	242
12.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	242
12.2.	Analiza główna.....	243
12.3.	Długoterminowa ocena efektywności klinicznej	244
12.4.	Przeglądy systematyczne.....	244
12.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	245
12.6.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	246
12.7.	Badania wyłączone z przeglądu systematycznego.....	247
13.	Spis tabel.....	254
14.	Spis wykresów	257

INDEKS SKRÓTÓW

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

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

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

PODSUMOWANIE

Cel analizy

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

Analiza efektywności klinicznej (AKL) dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana w grudniu 2025 r. Aktualizację AKL przeprowadzono w maju 2026 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia DOWM.4131.5.2026.2.KGr, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania, MW) [26] oraz obejmuje aktualizację przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, a także aktualizacji 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 [17] oraz dodatkowych niezgodności wskazanych przez analityków AOTMiT w ramach Minimalnych Wymagań (tj. weryfikacja oraz modyfikację bezpośrednich łączy do internetowych źródeł danych oraz elementów cytowania potrzebnych do jednoznacznego zidentyfikowania źródła).

Oceniana interwencja jest aktualnie refundowana w ramach programu B.157 [17] w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (seropozytywną z MG-ADL ≥ 5 pkt.), u których objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie utrzymują się (MGFA ≥ 1), pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (kortykosteroidami i niesteroidowej immunosupresji) oraz zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny

nie są obecnie objęte leczeniem rawulizumabem w ramach istniejącego programu lekowego

Niniejsza analiza dotyczy

Aktualne kryteria refundacyjne rawulizumabu obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, która może w istotny sposób poprawić jakość życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji i stosowania innych, mniej skutecznych metod leczenia. Umożliwienie szerszego dostępu do nowych, zarejestrowanych w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [19].

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® jest terapia standardowa (ang. *standard of care*, SoC) obejmująca zastosowanie: inhibitorów cholinesterazy, glikokortykosteroidów (GKS), niesteroidowych terapii immunosupresyjnych (m.in.: azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leków ratunkowych (immunoglobuliny dożyłne, wymiana osocza). W odpowiedzi na minimalne wymagania wybór komparatora został przeanalizowany powtórnie oraz przedstawiono wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC.

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

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

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej uwzględniono dane *post-hoc* do badania **CHAMPION MG** analizujące efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na: (1) zastosowanie wcześniejszego leczenia dożylnymi immunoglobulinami (*Bril 2023*) [35]; (2) czas od diagnozy gMG do momentu włączenia do badania (*Howard 2024*) [33].

Natomiast celem przedstawienia długoterminowych danych dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu (RAV+SoC), autorzy przeglądu uwzględnili wyniki przedłużonego badania **CHAMPION OLE**, w którym wszyscy pacjenci po zakończeniu

randomizowanego badania CHAMPION MG (okres RCP; 26 tyg.), mogli przejść do otwartej fazy *extension* (OLE; dodatkowe 34 tyg.), podczas której otrzymywali terapię rawulizumabem (do 4 lat) – dostępne wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (Meisel 2023 [37], Habib 2024 [38]) oraz **końcowe wyniki dla 164 tyg. (Vu 2025 [39])**.

Metodyka

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

Wyniki wyszukiwania publikacji

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wyszukiwanie w medycznych bazach danych przeprowadzono do dn. 12.05.2026 r., natomiast w rejestrach badań klinicznych 13.05.2026 r. Przeszukiwano strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką oraz inne źródła danych dostępne na stronach m.in. EMA. Przeanalizowano również materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, głównym źródłem informacji o efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC w docelowej populacji pacjentów jest publikacja pełnotekstowa do badania CHAMPION MG: Vu z 2022 roku [27].

Wyniki analizy

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

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

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

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

Bez względu na długość obserwacji, leczenie rawulizumabem wpływa na ogólną poprawę jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią określonej na podstawie kwestionariusza MG-QoL-15r, jak również w zakresie objawów neurologicznych dot. zmęczenia (*Neuro-QoL-Fatigue*). Korzystny efekt leczenia rawulizumabem uzyskany podczas 26. tygodni leczenia został wzmocniony oraz podtrzymany, zarówno podczas kolejnych 34 tygodni okresu *extension*. Wyniki analizy długoterminowej wskazują, iż 60 tyg. terapia RAV+SoC pozwala na uzyskanie istotnej statystycznie poprawy jakości

życia pacjentów w docelowej populacji chorych. **A zatem, dostępne są wyniki oceniające wpływ ocenianej interwencji m.in. na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, które potwierdzają utrzymywanie się efektu w czasie.**

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

Wyniki końcowe dla 164 tyg. leczenia potwierdzają, że zastosowanie terapii rawulizumabem przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Odsetek pacjentów przyjmujących GKS w dawkach >10 mg/dzień zmniejszył się o ponad jedną trzecią (z 58% do 37%). U pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem podczas fazy OLE odnotowano istotne zmniejszenie średniej dobowej dawki kortykosteroidów (spadek o około 33%), natomiast u 12,4% pacjentów zaprzestano stosowania GKS.

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

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

Wraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa i potencjałem inhibitorów C5 do zapewnienia kontroli objawów przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na GKS, wyniki analiz *post-hoc* (Howard 2024) wskazują, że rawulizumab jest skuteczną opcją leczenia we wczesnych lub późnych stadiach MG.

Wnioski końcowe

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

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

Zapisy obowiązującego programu lekowego B.157 nie odpowiadają na potrzeby znacznej części pacjentów – obecnie większość pacjentów kwalifikujących się do leczenia to osoby z bardzo ciężkim przebiegiem choroby, które mogłyby rozpocząć terapię znacznie wcześniej [54]. Rozszerzenie programu umożliwiłoby zapewnienie pacjentom nowoczesnego leczenia w odpowiednim czasie, dając szansę na poprawę jakości życia, ograniczenie liczby hospitalizacji i powrót do aktywności zawodowej i społecznej, przekładając się na mniejsze obciążenie społeczno-gospodarcze.

[REDACTED] rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do skutecznego leczenia dla pacjentów z gMG i AChR-Ab+ [REDACTED] [REDACTED] będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji

terapeutycznych w tej grupie chorych. Aktualnie Ci pacjenci nie mają dostępu do leczenia aktywnego i stosują wyłącznie SoC. Leczenie rawulizumabem umożliwia uzyskanie odpowiedzi na terapię (MG-ADL, QMG) u pacjentów najbardziej jej potrzebujących, co przekłada się na szybkie odzyskanie sprawności w codziennych czynnościach (kontrola objawów choroby), poprawę jakości życia, w tym zmniejszenie odczuwanego zmęczenia, oraz ograniczenie przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR) [REDACTED]

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [14] oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Są to dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV według klasyfikacji MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność AChR, z wynikiem [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [14]. Obecnie w programie lekowym B.157 leczona rawulizumabem jest [REDACTED] szczegółowych kryteriów kwalifikacji. [REDACTED]

nie są obecnie objęte leczeniem rawulizumabem w ramach istniejącego programu lekowego. **Wnioskowana populacja dotyczy** [REDACTED]

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego [REDACTED] podyktowana jest m.in. uprzednią analizą zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego, jak również opinią polskich ekspertów klinicznych w zakresie praktyki klinicznej gMG w Polsce, które jednoznacznie wskazują na występującą aktualnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) w zakresie dostępu do skutecznych nowoczesnych terapii (w tym ocenianą interwencją) pacjentów [REDACTED] (szczegóły w APD [5]).

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® (na dzień złożenia wniosku) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza/plazmaferesa). W odpowiedzi na minimalne wymagania wybór komparatora został przeanalizowany powtórnie oraz przedstawiono wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC.

W ramach niniejszego opracowania odstąpiono od porównania ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – obie terapie (rawulizumab oraz efgartigimod) są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.157, w tej samej populacji pacjentów z gMG. W analizowanej sytuacji, gdzie analiza dotyczy [REDACTED] zasadne jest wyłączenie EFG z grupy komparatorów. Warto jednak dodać, że analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC w populacji pacjentów aktualnie objętej refundacją zostało przygotowane w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” [25].

Metodyka

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

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

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

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie w medycznych bazach danych przeprowadzono 12.05.2026 r., natomiast w rejestrach badań klinicznych w dniu 13.05.2026 roku.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS: *Sacca 2023* [40], *Chen 2023* [41], *Ma 2024* [42], *Zhong 2024* [43], *Sabet 2026* [44] oraz *Filippakopoulou 2026* [45], w których oceniano efektywność kliniczną innowacyjnych terapii m.in. rawulizumabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych potwierdzają wysoką skuteczność rawulizumabu w populacji pacjentów z gMG AChR-Ab+. Leczenie rawulizumabem (jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia) oraz pozostałymi innowacyjnymi lekami m.in. z grupy inhibitorów dopełniacza okazało się skuteczne u pacjentów z uogólnioną miastenią. W najnowszym przeglądzie *Sabet 2026* dla ocenianej interwencji uwzględniono również wyniki badań RWD potwierdzające skuteczność terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki wyszukiwania: RAV+SoC vs PLC+SoC

Zidentyfikowano 1 pierwotne, poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie kliniczne – *CHAMPION MG* (NCT03920293), bezpośrednio porównujące efekty leczenia rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) z placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino. Wyniki rejestracyjnego badania *CHAMPION MG* przedstawione zostały w publikacji głównej *Vu* z 2022 roku [27]. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji *Vu 2023* (ocena immunogenności) [28] oraz *Howard 2024* (analiza post-hoc dotycząca oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania: ≤2 vs >2 lata) [33], raportu *EMA 2022* [29], wyników przedstawionych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [30], materiałów konferencyjnych (*Bril 2023* [35], *Muppidi 2023* [36]) oraz [REDACTED]

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

Wyniki wyszukiwania: długoterminowa efektywność kliniczna rawulizumabu

Dodatkowo, w wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie *CHAMPION OLE* oceniające długoterminową efektywność kliniczną rawulizumabu w leczeniu gMG AChR-Ab+. Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu *CHAMPION MG* po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść otwartego przedłużenia badania (*CHAMPION OLE*), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). Dostępne są wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (publikacja *Meisel 2023* [37], *Habib 2024* [38]), jak również końcowe wyniki dla 164-tygodniowego okresu leczenia (publikacja *Vu 2025* [39]).

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

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

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

Analiza efektywności praktycznej oraz dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych (2 prospektywne: rejestr SPOTLIGHT [63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71], Stascheit 2025 [62] oraz 4 retrospektywne: Huntemann 2025 [59], Katyal 2024 [60], Rossini 2025 [61] oraz Di Martino 2025 [72]) oceniających efektywność praktyczną rawulizumabu, jako terapii dodanej do standardowego leczenia (RAV+SoC) z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (w [REDACTED]). Uwzględniono również wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie 1 opis serii przypadków: Vilciu 2025 [69].

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

Wyniki analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC podczas 26-tyg. okresu leczenia (populacja ITT)

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

➤ **Ocena czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL**

- Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC obserwowano ponad **2-krotnie wyższą** względem osób stosujących PLC+SoC redukcję liczby punktów w skali MG-ADL (-3,1 pkt. w grupie RAV+SoC vs -1,4 pkt. w grupie PLC+SoC), co świadczy o znacznie lepszej **poprawie stanu klinicznego** pacjentów leczonych RAV w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego;
- **Statystycznie istotną poprawę** w zakresie skali MG-ADL względem wartości wyjściowej zaobserwowano już po 1 tygodniu leczenia RAV+SoC ($p < 0,05$); **poprawa utrzymywała się aż do 26. tygodnia** ($p < 0,001$);
- Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali MG-ADL po 26 tyg. leczenia, względem wartości wyjściowej wynosi -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych RAV+SoC ($p = 0,0009$).

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

- Zastosowanie leczenia z rawulizumabem skutkuje **wyższymi** względem terapii PLC+SoC odsetkami pacjentów, u których wystąpiła **odpowiedź kliniczna** w skali MG-ADL (56,7% vs 34,1%) zdefiniowana jako poprawa (redukcja) o ≥ 3 pkt. względem wartości początkowych;
- Iloraz szans wystąpienia klinicznej odpowiedzi wg MG-ADL dla populacji ogółem wynosi 2,60 (95% CI: 1,41; 4,81) i jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych z zastosowaniem rawulizumabu ($p = 0,002$);
- W grupie osób stosujących RAV+SoC odnotowano **istotnie statystycznie wyższą** względem pacjentów leczonych PLC+SoC szansę wystąpienia ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt. odpowiedzi na leczenie. Obliczone ilorazy szans są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych rawulizumabem.

➤ **Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG**

- W grupie leczonej RAV+SoC obserwowano **znacznie wyższą** względem osób stosujących PLC+SoC **redukcję liczby punktów** w skali QMG po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej (-2,8 pkt. w grupie RAV+SoC vs -0,8 pkt. w grupie PLC+SoC), co świadczy o wyższej redukcji nasilenia klinicznych objawów uogólnionej miastении w ramieniu RAV+SoC;
- Różnica średnich zmian w liczbie punktów w skali QMG po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych RAV+SoC ($p = 0,0009$).

➤ **Odpowiedź kliniczna wg skali QMG**

- Zastosowanie terapii z rawulizumabem skutkuje wyższymi względem leczenia PLC+SoC odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna w skali QMG (30,0% vs 11,3%) zdefiniowana jako poprawa (redukcja)

o ≥ 5 pkt. względem wartości początkowych. Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia odpowiedzi klinicznej wg skali QMG na korzyść osób leczonych RAV+SoC (OR=3,42; 95% CI: 1,53; 7,64; p=0,003;

- Jednocześnie należy podkreślić, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) w skali QMG wynosi 3 punkty; prawie połowa pacjentów z RAV+SoC (44,8%) vs 24,2% z grupy PLC+SoC uzyskała tak zdefiniowaną odpowiedź QMG. Zastosowany zatem w badaniu CHAMPION MG próg punktowy uzyskania klinicznej odpowiedzi QMG był bardziej restrykcyjny niż MID wg danych literaturowe (w tym innych RCT). W grupie osób stosujących RAV+SoC obserwowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych PLC+SoC szansę wystąpienia ≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. odpowiedzi na leczenie. Wszystkie obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych rawulizumabem.

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

- Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC redukcja liczby punktów oceniających jakość życia w skali MG-QoL-15r była 2-krotnie wyższa względem PLC+SoC (-3,3 pkt. vs -1,6 pkt.), wskazując na większą poprawę jakości życia chorych leczonych ocenianą interwencją, względem grupy kontrolnej;
- Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -1,7 (95% CI: -3,4; 0,1). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów stosujących rawulizumab, nie wykazuje jednak znamienności statystycznej (p=0,0636).
- Warto podkreślić, że jakości życia analizowanej populacji pacjentów była oceniana podczas pandemii Covid-19. Autorzy badania CHAMPION-MG przeprowadzili analizę wrażliwości, w której wyłączono pacjentów (6 pacjentów z grupy rawulizumabu i 4 pacjentów z grupy placebo), którzy doświadczyli istotnego wpływu choroby Covid-19: pacjentów, którzy mieli zdarzenia niepożądane związane z Covid-19, przedwcześnie przerwali badanie z powodu Covid-19 lub byli leczeni z powodu Covid-19 lekami stosowanymi również w leczeniu MG.
- Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała statystycznie istotną przewagę RAV+SoC nad grupą kontrolną PLC+SoC w zakresie jakości życia wg MG-QoL-15r (MD=-1,8; 95% CI: -3,6; -0,1). A zatem, wpływ pandemii Covid-19 mogło być czynnikiem zakłócającym wyniki jakości życia, a także mogło maskować rzeczywisty wpływ leczenia rawulizumabem na QoL.

➤ Ocena objawów neurologicznych (Neuro-QoL-Fatigue)

- Zastosowanie terapii RAV+SoC skutkuje wyższą względem pacjentów leczonych PLC+SoC redukcją liczby punktów w niniejszej skali, po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (-7,0 pkt. vs -4,8 pkt);
- Różnica średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza Neuro-QoL-zmęczenie po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej na początku badania wynosi -2,2 (95% CI: -6,9; 2,6) i jest korzystna dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazuje jednak poziomu istotności statystycznej.

➤ Pogorszenie stanu klinicznego ogółem

- W grupie osób leczonych RAV+SoC odnotowano niższe względem pacjentów stosujących PLC+SoC odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego ogółem (9% vs 17%);
- Iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,51 (95% CI: 0,20; 1,26) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,145).

➤ Przełom miastениczny

- Wśród osób leczonych RAV+SoC nie odnotowano przypadków wystąpienia kryzysu miastениcznego, natomiast u jednego pacjenta w grupie kontrolnej (PLC+SoC) wystąpił punkt końcowy (1%) – pacjent wymagał zastosowania terapii ratunkowej;
- Obliczony iloraz szans wynosi 0,33 (95% CI: 0,01; 8,45) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC), nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,505).

➤ Istotne pogorszenie objawów choroby

- Wśród chorych stosujących RAV+SoC częstość występowania istotnego pogorszenia objawów choroby była niższa względem osób leczonych bez rawulizumabu (1% vs 6%);

- Iloraz szans wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,20 (95% CI: 0,02; 1,73) i jest korzystny dla pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,143$).

➤ Zastosowanie leczenia ratunkowego

- Dodanie rawulizumabu do terapii standardowej (RAV+SoC) skutkuje **niższą** względem pacjentów leczonych bez rawulizumabu (PLC+SoC) częstością stosowania terapii ratunkowej ogółem (9% vs 16%), jak również terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów (8% vs 13%);
- Ilorazy szans zastosowania terapii ratunkowej ogółem oraz terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów wynoszą kolejno: 0,55 (95%CI: 0,22; 1,39); $p=0,204$ i 0,57 (95% CI: 0,23; 1,52); $p=0,261$. Wyniki są **korzystne** dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazują jednak poziomu istotności statystycznej;
- Najczęściej stosowaną terapią ratunkową były immunoglobuliny dożylnie. Leczenie RAV+SoC związane było z niższą względem PLC+SoC częstością stosowania terapii ratunkowej w postaci dożylnych immunoglobulin (5,8% w grupie RAV+SoC vs 13,5% w ramieniu PLC+SoC). Iloraz szans zastosowania immunoglobulin jako terapii ratunkowej wynosi 0,40 (95% CI: 0,13; 1,18) i jest **korzystny** dla pacjentów leczonych RAV+SoC, nie wykazuje jednak istotności statystycznej ($p=0,096$);
- Pomędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (RAV+SoC vs PLC+SoC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie zastosowania w ramach terapii ratunkowej wysokich dawek GKS (OR=1,04; 95% CI: 0,06; 16,82; $p=0,981$) oraz plazmaferezy (OR=2,10; 95% CI: 0,19; 23,54; $p=0,549$). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

➤ Ocena immunogenności

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

➤ Ocena bezpieczeństwa:

- W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami chorych (RAV+SoC vs PLC+SoC), wskazując tym samym na podobieństwo porównywanych interwencji. Rawulizumab jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów podczas 26. tyg. okresu leczenia.
- Odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi oraz nieprzekraczające 10%. Łącznie z badania utracono ~8% pacjentów objętych leczeniem rawulizumabem oraz ~7% osób z grupy placebo.
- Podczas ocenianego okresu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonu ($p=0,287$) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (23% vs 16%; $p=0,211$). Jedynie w grupie rawulizumabu odnotowano dwa zgony: jeden z powodu Covid-19 i jeden z powodu krwotoku mózgowego – oba uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2% vs 3%), jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2% vs 4%) była niska, zarówno w grupie RAV+SoC, jak również PLC+SoC.
- Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (91% vs 87%) lub zdarzenia niepożądane, które badacz uznał za związane z podaną interwencją (34% vs 34%) były podobne w obu

porównywanych grupach. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (19% vs 26%), biegunka (15% vs 12%) oraz nudności (10% vs 10%). Nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.

- Istotne jest także, że większość występujących w badaniu CHAMPION MG zdarzeń niepożądanych charakteryzowało się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia (AEs 1. stopnia: 76% vs 74%; AEs 2. stopnia: 45% vs 34%)
- W grupie leczonej RAV+SoC obserwowano ponadto niższy odsetek pacjentów, który wymagał hospitalizacji w związku z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu miastonii (3%), względem osób leczonych PLC+SoC (8%). Obliczony pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej ($p=0,224$).

Podsumowując, rawulizumab stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z uogólnioną miastenią przekładającą się bezpośrednio na istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów w zakresie możliwości samodzielnego wykonywania codziennych czynności (skala MG-ADL), redukcji klinicznych objawów miastonii (skala QMG), zwiększając tym samym częstość występowania wśród pacjentów odpowiedzi na leczenie, w szczególności odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL i QMG. Dodanie rawulizumabu do terapii standardowej poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oraz *Neuro-QoL-Fatigue* w obszarze zmęczenia oraz skutkuje niższą względem terapii standardowej częstością występowania pogorszenia stanu klinicznego oraz niższą częstością stosowania terapii ratunkowej, w tym w sytuacji zagrożenia życia pacjentów w związku z chorobą. Rawulizumab jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów podczas 26 tyg. okresu leczenia.

Wyniki długoterminowej analizy efektywności klinicznej rawulizumabu

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

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

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

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

Terapia RAV+SoC→RAV+SoC

- Istotną statystycznie oraz klinicznie redukcję w liczbie punktów w skali MG-ADL ogółem, przekładającą się bezpośrednio na poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki): MD= -4,0 (95 %CI: -4,8; -3,1); $p<0,0001$ (60-tyg. *follow-up*)
- Korzystny efekt terapii RAV+SoC w zakresie poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów wg MG-ADL, uzyskany podczas pierwszego okresu badania (RCP; 26 tyg.) został wzmocniony i podtrzymany w ciągu kolejnych 34. oraz 138. tygodni obserwacji. Długoterminowa ocena RAV+SoC pozwoliła na wykazanie istotnej klinicznie różnicy w zakresie poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów wg skali MG-ADL, po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej.

Terapia PLC+SoC→RAV+SoC

- Zmiana sposobu leczenia z PLC+SoC na RAV+SoC prowadzi do uzyskania istotnej statystycznie poprawy w zakresie czynności dnia codziennego po 60. oraz 164. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej zarówno na początku badania (MD=-3,3; 95% CI: -4,3; -2,2 dla 60 tyg. oraz -3,6; 95% CI: -4,8; -2,4 dla 164 tyg.) – wyniki istotne klinicznie, jak również względem wartości wyjściowej raportowanej podczas okresu *extension*: MD=-1,7 (95% CI: -2,7; -0,8) dla 60 tyg. oraz -2,1 (95% CI: -3,3; -0,9) dla 164 tyg.
- Najwyższą redukcję liczby punktów w skali MG-ADL odnotowano podczas pierwszych 2-4 tygodni okresu

extension. U pacjentów z grupy PLC+SOC, którzy w fazie *extension* przeszli na leczenie RAV+SOC odnotowano szybką i trwałą poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali MG-ADL w okresie od 26 do 164 tyg.

➤ Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG ogółem

Terapia RAV+SoC→RAV+SoC

- **Istotną statystycznie redukcję** w liczbie punktów w skali QMG, względem wartości wyjściowej na początku badania (okres RCP). Uzyskany wynik wskazuje na **istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę** w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby ogółem; MD= -4,1 (95% CI: -5,4; -2,9); p<0,0001 dla 60 tyg. oraz -4,3 (95% CI: -6,0; -2,7); p<0,0001 dla 164 tyg.
- Szczególnie korzystny wpływ przejścia na rawulizumab w grupie PLC+SoC podczas fazy *extension* odnotowano podczas 2. do 4. pierwszych tygodni leczenia (tj. tydzień 28-30).

Terapia PLC+SoC→RAV+SoC

- **Istotną statystycznie redukcję** w nasileniu klinicznych objawów choroby po 60. oraz 164. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej na początku badania okresu RCP (MD=-3,8; 95% CI: -5,1; -2,4 dla 60 tyg. oraz -3,7; 95% CI: -5,5; -1,9), jak również względem wartości wyjściowej okresu OLE: MD=-3,1; 95% CI: -4,2; -1,9 dla 60 tyg. oraz -3,0 (95% CI: -4,6; -1,4) dla 164 tyg. Uzyskane wyniki są **istotne klinicznie oraz korzystne** dla pacjentów z uogólnioną miastenią leczonych z zastosowaniem rawulizumabu;
- Korzystny wpływ dodania rawulizumabu do terapii SoC podczas przedłużonego okresu leczenia w badaniu CHAMPION OLE był szczególnie widoczny podczas od 2 do 4 pierwszych tygodni leczenia RAV, tj. tydzień 28-30.

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

Terapia RAV+SoC→RAV+SoC

- **Istotną statystycznie redukcję** w łącznej liczbie punktów wg MG-QoL-15r po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej na początku badania (RCP), co świadczy o poprawie w jakości życia wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną miastenią: MD=-5,0 (95 %CI: -6,9; -3,1); p<0,0001. Uzyskany korzystny efekt terapii RAV+SoC został podtrzymany podczas całego 164-tyg. okresu obserwacji.

Terapia PLC+SoC→RAV+SoC

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

➤ Ocena objawów neurologicznych (*Neuro-QoL-Fatigue*)

Terapia RAV+SoC→RAV+SoC

- **Istotną statystycznie oraz korzystną** dla pacjentów leczonych RAV+SoC→RAV+SoC różnicę średnich zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* po 60. tyg. leczenia, względem wartości wyjściowej RCP [MD= -10,2 (95% CI: -15,1; -5,3)].

Terapia PLC+SoC→RAV+SoC

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

Końcowe wyniki dla ponad 4-letniego okresu leczenia wskazują, że dla podskali zmęczenia *Neuro-QoL* uzyskany korzystny efekt zastosowania terapii rawulizumabem został podtrzymany podczas całego okresu obserwacji.

➤ Pogorszenie stanu klinicznego

- Dla analizowanego 4-letniego *follow-up* wskaźnik występowania pogorszenia stanu klinicznego wyniósł 44,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w pierwszym roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu, następnie wzrósł do 60,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat u pacjentów stosujących placebo w randomizowanym okresie badania (RCP) oraz uległ znaczącej redukcji do 12,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat u pacjentów leczonych rawulizumabem podczas całego okresu badania (RCP+OLE).

- Długoterminowa terapia ocenianą interwencją prowadzi do **71,3%** redukcji częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem udziału w badaniu ($p < 0,0001$) oraz **79,1%** redukcji w porównaniu do terapii bez rawulizumabu (PLC+SoC). Długotrwała skuteczność rawulizumabu przełożyła się również na redukcję konieczności zastosowania terapii ratunkowej, skutkując zmniejszeniem obciążenia chorobą.

➤ Zastosowanie terapii immunosupresyjnej (w tym GKS)

- Wyniki końcowe dla 164 tyg. leczenia (26 tyg. RCP + 138 tyg. OLE) potwierdzają, że zastosowanie terapii rawulizumabem przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania kortykosteroidów.
- Odsetek pacjentów przyjmujących GKS w dawkach >10 mg/dzień zmniejszył się o ponad jedną trzecią (z 58% do 37%); 31% pacjentów otrzymywało GKS w dawce ≤ 5 mg/dobę, a 63% w dawce ≤ 10 mg/dobę. A zatem, u pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem podczas fazy OLE odnotowano istotne zmniejszenie średniej dobowej dawki kortykosteroidów (z 17,5 mg/dobę na 11,7 mg/dobę; spadek o około 33%). Ponadto, 12,4% pacjentów zaprzestało stosowania GKS.

➤ Bezpieczeństwo

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

- Jedynie w grupie RAV+SoC→RAV+SoC odnotowano wystąpienie łącznie 8 przypadków zgonów, które uznane zostały jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.
- Dla 60-tyg. *follow-up* obserwowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: 88,8% (RCP+OLE) dla RAV+SoC→RAV+SoC oraz 86,5% dla PLC+SoC (RCP). Przy interpretacji wyników, należy mieć na uwadze różnice w zastosowanym okresie leczenia – dwukrotnie dłuższym w przypadku ocenianej interwencji. Większość zdarzeń niepożądanych (89%) charakteryzowała się przebiegiem łagodnym do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2). Po 164. tyg. obserwowano wzrost częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (96,4%), przy czym w dalszym ciągu większość z nich charakteryzowała się łagodnym (87%) lub umiarkowanym nasileniem (66,3%).
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla 60 tyg. okresu obserwacji należą: ból głowy (16,6% vs 25,8%) oraz biegunka (13,6% vs 12,4%). Z kolei, po 164 tyg. najczęściej raportowano: infekcje COVID-19 (36,1%), bóle głowy (23,1%) oraz biegunkę (17,2%).
- Odsetek pacjentów, u których dla 60. tyg. leczenia odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane wynosił 24,5% w grupie RAV+SoC→RAV+SoC (60 tyg.) oraz 15,5% w grupie (26 tyg.). Należy podkreślić, iż spośród 41 pacjentów leczonych RAV+SoC→RAV+SoC, u których raportowano wystąpienie SAE, jedynie u 5 osób (6 zdarzeń) ciężkie zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako zdarzenia związane z leczeniem. Końcowe wyniki dla 164 tyg. leczenia rawulizumabem wskazują na nieznaczny wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (39,1%) względem wstępnych wyników fazy OLE raportowanych dla 60 tyg. Należy jednak podkreślić, że odsetek pacjentów, u których obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem był stosunkowo niski i wyniósł 6,5%.
- Po 60. tyg. leczenia u 8% pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia (podczas fazy RCT odsetek ten wynosił także 8%). Natomiast w grupie PLC+SoC podczas fazy randomizowanej u 13% pacjentów zastosowano terapię ratunkową (zagrożenie życia), natomiast podczas okresu *extension* (przejście z PLC+SoC na RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła 4% pacjentów.
- Podczas fazy *extension* (po 60 tyg.) prawie połowa pacjentów (47,8%) zgłosiła zmianę przyjmowanych leków immunosupresyjnych, z czego 28,0% pacjentów zmniejszono dobową dawkę kortykosteroidów, natomiast u 6,2% pacjentów zaprzestano leczenia kortykosteroidami. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastonii podczas leczenia rawulizumabem.
- Wyniki końcowe dla 164 tyg. leczenia potwierdzają, że zastosowanie terapii rawulizumabem przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Odsetek pacjentów przyjmujących GKS w dawkach >10 mg/dzień zmniejszył się o ponad jedną trzecią (z 58% do 37%); 31% pacjentów otrzymywało GKS w dawce ≤ 5 mg/dobę, a 63% w dawce ≤ 10 mg/dobę. U pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem podczas fazy

OLE odnotowano istotne zmniejszenie średniej dobowej dawki GKS, a 12% pacjentów zaprzestało ich stosowania.

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

Zastosowanie RAV+SoC podczas 60 tygodni leczenia istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oraz *Neuro-QoL-Fatigue*. Korzystny efekt terapii rawulizumabem widoczny był już po pierwszych 2-4 tygodniach leczenia, a następnie został wzmocniony oraz podtrzymany podczas 164 tyg. terapii. Dla ponad 4-letniego *follow-up* zastosowane leczenie rawulizumabem prowadzi do znaczącej, tj. 71,3% redukcji w częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, względem wartości raportowanej przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz 79,1% redukcji w zakresie pogarszającego się stanu klinicznego pacjentów względem PLC+SoC.

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

Wyniki analizy efektywności praktycznej

Wyniki badań z zakresu **efektywności praktycznej** RAV+SoC płynące ze zidentyfikowanych badań (obserwacyjnych: SPOTLIGHT [63, 64, 65, 66, 67, 70, 71], *Stascheit 2025* [62], *Huntemann 2025* [59], *Katyal 2024* [60], *Rossini 2025* [61], *Di Martino 2025* [72] oraz 1 opis serii przypadków: *Vilciu 2025* [69]) przeprowadzonych na terenie Europy (Niemiec, Włoch, Rumunii), Stanów Zjednoczonych, Kanady oraz Japonii wskazują, że leczenie rawulizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych z uogólnioną miastenią seropozytywną (AChR-Ab+) prowadzi do uzyskania poprawy stanu klinicznego w zakresie możliwości samodzielnego wykonywania codziennych czynności (skala MG-ADL), redukcji klinicznych objawów miastonii (skala QMG), zwiększając tym samym częstość występowania wśród pacjentów odpowiedzi na leczenie (w szczególności odpowiedzi klinicznej). Efekty leczenia obserwowano już po 2 tygodniach terapii i utrzymywały się w kolejnych miesiącach leczenia. Uzyskana dzięki leczeniu rawulizumabem redukcja nasilenia objawów choroby, wpłynęła pozytywnie na poprawę jakości życia pacjentów oraz przyczyniła się do ograniczenia przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów.

Profil bezpieczeństwa leku był korzystny, obserwowane przypadki zdarzeń niepożądanych miały charakter łagodny. Oceniana interwencja była terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane dane oceniające efektywność praktyczną schematu RAV+SoC we analizowanej populacji pacjentów potwierdzają pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **Podsumowując, leczenie rawulizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest skuteczne i bezpieczne u chorych z gMG AChR-Ab+, [REDACTED]**

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że rawulizumab (produkt leczniczy Ultomiris®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+) jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL (ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 22.10.2025) stosowanie leku Ultomiris® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych, spośród których najczęstszymi AEs (o dowolnym stopniu nasilenia) były: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Natomiast najcięższymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania rawulizumabu są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe.

- Na stronie internetowej **FDA** zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 12 340 zgłoszeń dotyczących leku rawulizumab. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 509 zgłoszeń). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD).
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (**EMA**) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Ultomiris®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne (ostatnia aktualizacja z dn. 19.06.2025). W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [51]. Dodatkowo, przeszukano bazę **EudraVigilance** prowadzoną przez EMA pod kątem wystąpienia zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących RAV. Zidentyfikowano łącznie 2 275 zgłoszeń (aktualność danych na stronie: 10.05.2026) dotyczących rawulizumabu, pochodzących głównie z krajów, nienależących do europejskiego obszaru gospodarczego (65,6%) oraz zareportowanych przez osoby wykonujące zawody medyczne (85,7%) [55].
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Ultomiris® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* (stan na 10.05.2026). W bazie **WHO UMC (VigiAccess)** zidentyfikowano łącznie 11 835 zgłoszeń. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%) oraz zaburzenia układu nerwowego (11%). Zgłoszenia pochodziły głównie z Ameryki (83%).
- Na stronach **MHRA** oraz **URPLWMiPB** nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris®. Warto jednak dodać, że na stronie URPLWMiPB odnaleziono petycję do MZ z dn. 21.06.2025 r. w sprawie zmiany i złagodzenia obecnych kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami rawulizumab (Ultomiris®) i efgartigimod alfa (Vyvgart®) dla pacjentów z gMG [54]. Wskazuje się, że obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu chorym dostęp do nowoczesnej terapii, która w znaczący sposób może poprawić jakość ich życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji o stosowania innych, często mniej skutecznych terapii [54].

Podsumowując, leczenie rawulizumabem w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią jest dobrze tolerowanym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], wytycznymi Cochrane Collaboration (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [15, 16]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [15, 16].

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

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

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

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

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

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

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

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

Do leczenia rawulizumabem w ramach proponowanego programu lekowego kwalifikowani są dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z uogólnioną miastenią, spełniający następujące kryteria (kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe muszą zostać spełnione łącznie):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

27

Niniejsza analiza dotyczy

które nie są obecnie objęte leczeniem. Aktualne kryteria refundacyjne rawulizumabu obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, która może w istotny sposób poprawić jakość życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji i stosowania innych, mniej skutecznych metod leczenia.

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego podyktowana jest m.in. uprzednią analizą zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego, jak również opinią polskich ekspertów klinicznych w zakresie praktyki klinicznej gMG w Polsce, które jednoznacznie wskazują na występującą aktualnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) w zakresie dostępu do skutecznych nowoczesnych terapii (w tym ocenianą interwencją) pacjentów (szczegóły w APD [5]).

W ramach niniejszego opracowania odstąpiono od porównania ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – obie terapie (rawulizumab oraz efgartigimod) są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.157, w tej samej populacji pacjentów z gMG. W analizowanej sytuacji, gdzie analiza dotyczy

Należy jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC w populacji pacjentów aktualnie objętej refundacją zostało przygotowane w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25].

Ponadto, w odpowiedzi na minimalne wymagania wybór komparatora został przeanalizowany powtórnie oraz przedstawiono wyjaśnienie (szczegóły przedstawiono w APD oraz bezpośrednio w piśmie dot. MW), dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC.

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja†	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR) z wynikiem zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [14].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Ultomiris® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL [13]. Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowanie określony w oparciu o masę ciała pacjenta).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>, SoC) i/lub placebo (PLC)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> (MG-ADL)*, - Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> (QMG)*, - Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: - Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 3 pkt. wg MG-ADL, - Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 5 pkt. wg QMG. - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL, QMG, - Ocena jakości życia (wg MG-QoL-15r, <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, EQ-5D-5L), - Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>), - Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego). Bezpieczeństwo: - Zgony; - Utraty pacjentów z badania/ leczenia; - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia); - Zdarzenia niepożądane wg CTCAE; - Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Analiza główna: - Randomizowane badania kontrolowane (RCT) Przegląd badań wtórnych: - Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji Długoterminowa efektywność kliniczna: - Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC na podstawie fazy przedłużonej badania RCT włączonego do analizy głównej Dodatkowa analiza efektywności praktycznej: - Prospektywne, retrospektywne badania obserwacyjne, badania kohortowe (w tym opisy serii przypadków powyżej 5 pacjentów)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	- Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań[†]	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

[†] Niniejsza populacja dotyczy [redacted]

[redacted] szczegółowych kryteriów kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [14]

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

*Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej; ^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy

Dane dotyczące efektywności klinicznej rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia, które nie spełniały kryteriów włączenia do **analizy głównej**, zostały przedstawione w rozdziałach dodatkowych z uwzględnieniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** – opublikowane w formie pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa;
- **Efektywność praktyczna** rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) – opublikowane w formie pełnotekstowej badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne, badania kohortowe (w tym opisy serii przypadków powyżej 5 pacjentów z wyłączeniem opisów pojedynczych przypadków);
- **Długoterminowa efektywność kliniczna** RAV+SoC na podstawie fazy przedłużonej włączonego do analizy głównej badania RCT;
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultomiris®;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - dane pochodzące z dodatkowych badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia.

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

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

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

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

- elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- *Cochrane Library* (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (rawulizumab) przeprowadzono do dn. 12.05.2026 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

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

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

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych (przez platformę Ovid):

- Medline;
- *Cochrane Library* (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
- EMBASE

- b) rejestry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (rawulizumab) przeprowadzono do dn. 12.05.2026 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych (załącznik 11.1). Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *Ultomiris OR ravulizumab OR ALXN-1810 OR ALXN1810 OR ALXN1210 OR ALXN-1210*. Zastosowano limit na badania przeprowadzone na osobach dorosłych (≥ 18 lat).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 86 badania (60 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 26 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*). Zidentyfikowano 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria PICOS do analizy głównej: zakończone randomizowane badanie kliniczne NCT03920293 (*CHAMPION MG*) oceniające efektywność kliniczną rawulizumabu w gMG oraz 1 prospektywne badanie obserwacyjne NCT04202341 (rejestr) oceniające efektywność praktyczną rawulizumabu oraz ekulizumabu.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji. Ostatecznie do analizy włączone zostało jedynie badanie NCT03920293 (*CHAMPION MG*), natomiast badanie obserwacyjne NCT04202341 zostało wykluczone ze względu na brak dostępnych wyników.

Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2026)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT03920293 (CHAMPION MG) ALXN1210-MG-306 EudraCT Number: 2018-003243-39	RCT, faza 3 Zakończone (dostępne wyniki)	Uogólniona miastenia (gMG) Populacja dorosłych (≥18 lat); N=175	RAV+SoC vs PLC+Soc*	Badanie RCT <i>CHAMPION MG</i> (badanie opublikowane: <i>Vu 2022</i>), Włączone do analizy głównej
https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293 ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results				
NCT04202341 (SPOTLIGHT) ALXN-MG-501	Obserwacyjne prospektywne, wieloośrodkowe (rejestr) Etap rekrutacji pacjentów	Uogólniona miastenia (gMG) Populacja dorosłych (≥18 lat); N=500	rawulizumab ekulizumab	Badanie RWD: <i>SPOTLIGHT</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Howard 2025, Uzawa 2025</i>) Włączone do analizy danych RWD
https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341				
NCT06909253 (MG-ARCADIA) D9281R00004	Obserwacyjne prospektywne, długoterminowe Etap rekrutacji pacjentów	Uogólniona miastenia (gMG) Populacja polskich pacjentów dorosłych (≥18 lat); N=50	rawulizumab	Badanie nieopublikowane Wyłączone z raportu (brak wyników)
https://clinicaltrials.gov/study/NCT06909253				

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

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 11.8). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.5) [2, 4] oraz publikacji Sterne 2019 [3].

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

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów)
- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników)
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych)
- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

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

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie lub wysokie.

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

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

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.8).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

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

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

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

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

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

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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

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

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

1.8.2. Analiza heterogeniczności

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

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

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

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

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

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

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

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

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

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych z wykorzystaniem platformy Ovid:

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

Pierwotne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 04.11.2025 r. natomiast aktualizację wyszukiwania w odpowiedzi na MW przeprowadzono 12.05.2026 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa rawulizumabu.

W wyniku przeprowadzonego pierwotnego wyszukiwania odnaleziono **4 przeglądy systematyczne**:

- **Sacca 2023:** *Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis.* *Eur J Neurol.* 2023; 30(12):3854-3867;
- **Chen 2023:** *Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis.* *Frontiers in Immunology.* 2023 Nov 8:14;
- **Ma 2024:** *The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis.* *CNS Drugs.* 2024. 38(2):93-104.
- **Zhong 2024:** *Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis.* *Front Neurol.* 2024 Oct 28; 15:1479685.

Ponadto, w wyniku aktualizacji wyszukiwania po MW zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne: *Sabet 2026* [44] oraz *Filippakopoulou 2025* [45].

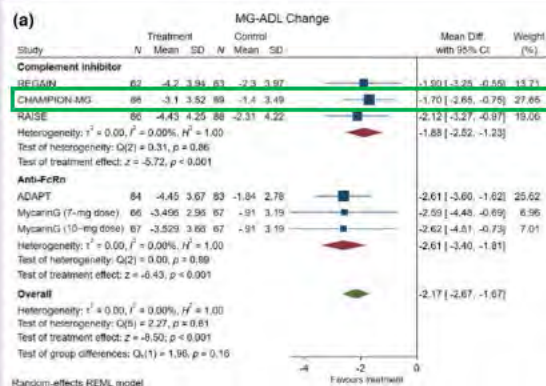
Uwzględnione przeglądy charakteryzowały się krytycznie niską (*Sacca 2023*, *Ma 2024*, *Zhong 2024*, *Filippakopoulou 2026*) lub niską jakością (*Sabet 2026*), a w przypadku *Chen 2023* umiarkowaną jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 11.8.4).

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

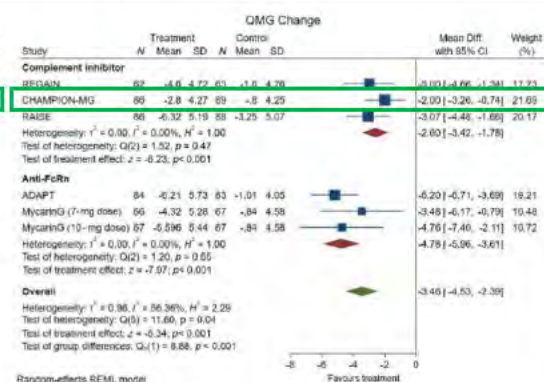
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Sacca 2023)

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sacca 2023 [40] Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą (w tym sieciową) dotyczący oceny skuteczności klinicznej innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu miastonii w oparciu o badania RCT kontrolowane placebo Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą i meta-analizą sieciową (NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 1995 do 31 grudnia 2022 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: Pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) Interwencje: Innowacyjne terapie w leczeniu MG, w tym: <u>rawulizumab</u>, ekulizumab, efgartigimod, rozanoliksyzumab, zilukoplan, rytuksymab Komparatory: Bez ograniczeń, jednak badania RCT z grupą kontrolną placebo Punkty końcowe: <u>Skuteczność:</u> MG-ADL, QMG, MGC (ang. <i>Myasthenia Gravis-Composite</i>), jakość życia (MG-QoL-15r) <u>Bezpieczeństwo:</u> nie analizowano Metodyka: ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo ▪ Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Cochrane Library, American Academy of Neurology, European Academy of Neurology, and Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) International Conference on Myasthenia and Related Disorders abstracts</i> ▪ Słowa kluczowe: ("myasthenia gravis" OR "MG") AND ("randomized controlled") ▪ Język: Brak limitów ▪ Kryteria wykluczenia: Nie podano ▪ Dodatkowe kryteria włączenia: Uwzględnienie w badaniu co najmniej wyników MG-ADL i QMG; cała badana kohorta obejmująca pacjentów z gMG.	Włączone badania: Do przeglądu Sacca 2023 włączono 7 badań RCT: <i>MycarinG</i> (rozanoliksyzumab), CHAMPION MG (rawulizumab), <i>RAISE</i> (zilukoplan), <i>RINOMAX</i> (rytuksymab), <i>BeatMG</i> (rytuksymab), <i>REGAIN</i> (ekulizumab), ADAPT (efgartigimod). Spośród ww. badań, próba kliniczna <i>CHAMPION MG</i> spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Dodatkowo, badanie <i>ADAPT</i> dla EFG zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim MAIC (RAV vs EFG) w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25]. Pozostałe badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na brak spełnienia kryterium adekwatnego komparatora. Poniżej przedstawiono zatem jedynie wyniki pochodzące z badania <i>CHAMPION MG</i>, w którym bezpośrednio porównywano RAV+SoC vs PLC+SoC. Odstąpiono natomiast od przedstawienia wyników analizy pośredniej przeprowadzanej metaanalizy sieciowej oceniającej skuteczność kliniczną ww. innowacyjnych terapii. Należy podkreślić, iż zidentyfikowane badania RCT uwzględnione w omawianym przeglądzie cechuje znaczna heterogeniczność: kliniczna (odmienne populacje pacjentów) oraz metodologiczna (zróżnicowane okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych*). Powyższe heterogeniczność mają istotny wpływ na obserwowane wyniki, do których należy podchodzić z ostrożnością. Metodyka badania CHAMPION MG: Dorośli pacjenci (≥18 lat oraz masą ciała ≥40 kg) z gMG (≥6 miesięcy przed skринingiem) oraz AChR-Ab+, MGFA klasy II – IV; MG-ADL w grupie interwencji: 9,1 pkt.; zaszczepienie przeciw zakażeniom meningokokowym; brak wcześniej przeprowadzonej tymektomii. Długość leczenia: 26 tyg. (główny punkt końcowy oceniany po 26 tyg.).

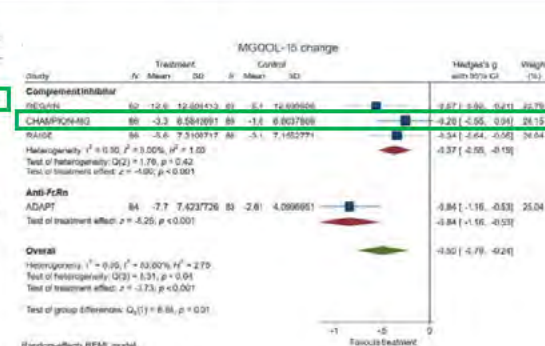
Wyniki dla MG-ADL



Wyniki dla QMG



Wyniki dla MG-QoL-15r



Wyniki dot. oceny skuteczność:

Wyniki dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC pochodzące z badania CHAMPION MG, które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu Sacca 2023 przedstawiono jako zmienne ciągłe (średnia zmiana po 26 tyg. względem wartości wyjściowych $\pm$ SD) i były następujące:

- Zmiana w liczbie punktów MG-ADL: -3,1 (3,52) vs. -1,4 (3,49); MD = -1,70 (95% CI: -2,65; -0,75); $p < 0,001$
- Zmiana w liczbie punktów QMG: -2,8 (4,27) vs. -0,8 (4,25); MD = -2,00 (95% CI: -3,26; -0,74); $p < 0,001$
- Zmiana w liczbie punktów MG-QoL-15r: -3,3 (6,58) vs. -1,6 (6,60); MD = -0,26 (95% CI: -0,55; 0,04) $p = NA$

Odnotowano statystycznie istotną poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL oraz QMG po 26. tyg. względem wartości wyjściowej 26. tygodnia ($p < 0,001$) oraz brak różnic istotnych statystycznie w zakresie oceny jakości życia wg MG-QoL-15r (-3,3 vs -1,6 pkt).

Wnioski:

Wyniki zaczerpnięte z badania CHAMPION MG (dla rawulizumabu) ujęte w przeglądzie systematycznym Sacca 2023 są zbieżne z oszacowaniami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy dla porównania RAV + SoC vs PLC + SoC. Leczenie rawulizumabem (jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia) oraz pozostałymi innowacyjnymi lekami m.in. z grupy inhibitorów dopełniacza okazało się skuteczne u pacjentów z uogólnioną miastenią.

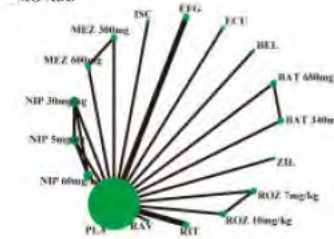
W przeglądzie Sacca 2023 wskazano, że innowacyjne terapie są skuteczne w leczeniu gMG. Inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab i zilucoplan) mają podobną skuteczność i jest ona zbliżona do skuteczności inhibitorów FcRn (efgartigimod i rozanoliksyzumab). Konieczne jest przeprowadzenie badań typu *real-life* z długoterminowymi obserwacjami w celu potwierdzenia uzyskanych wyników w ramach prób RCTs.

*Skuteczność oceniano po: 26. tygodniach leczenia jedynie w przypadku ekulizumabu i rawulizumabu, 28. dniach – efgartigimod, 43. dniach – rozanoliksyzumab, 12. tygodniach – zilucoplan oraz 16., 24. lub 52. tygodniach leczenia w przypadku rytkusymabu; ^Należy zwrócić uwagę, iż przedstawione metaanalizy oraz NMA obciążone są licznymi ograniczeniami, z uwagi na poważne heterogeniczności (metodologiczne i kliniczne) pomiędzy badaniami włączonymi do omawianego przeglądu

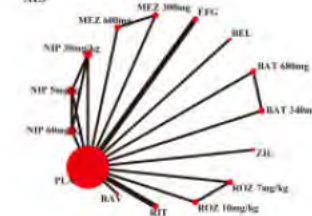
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Chen 2023)

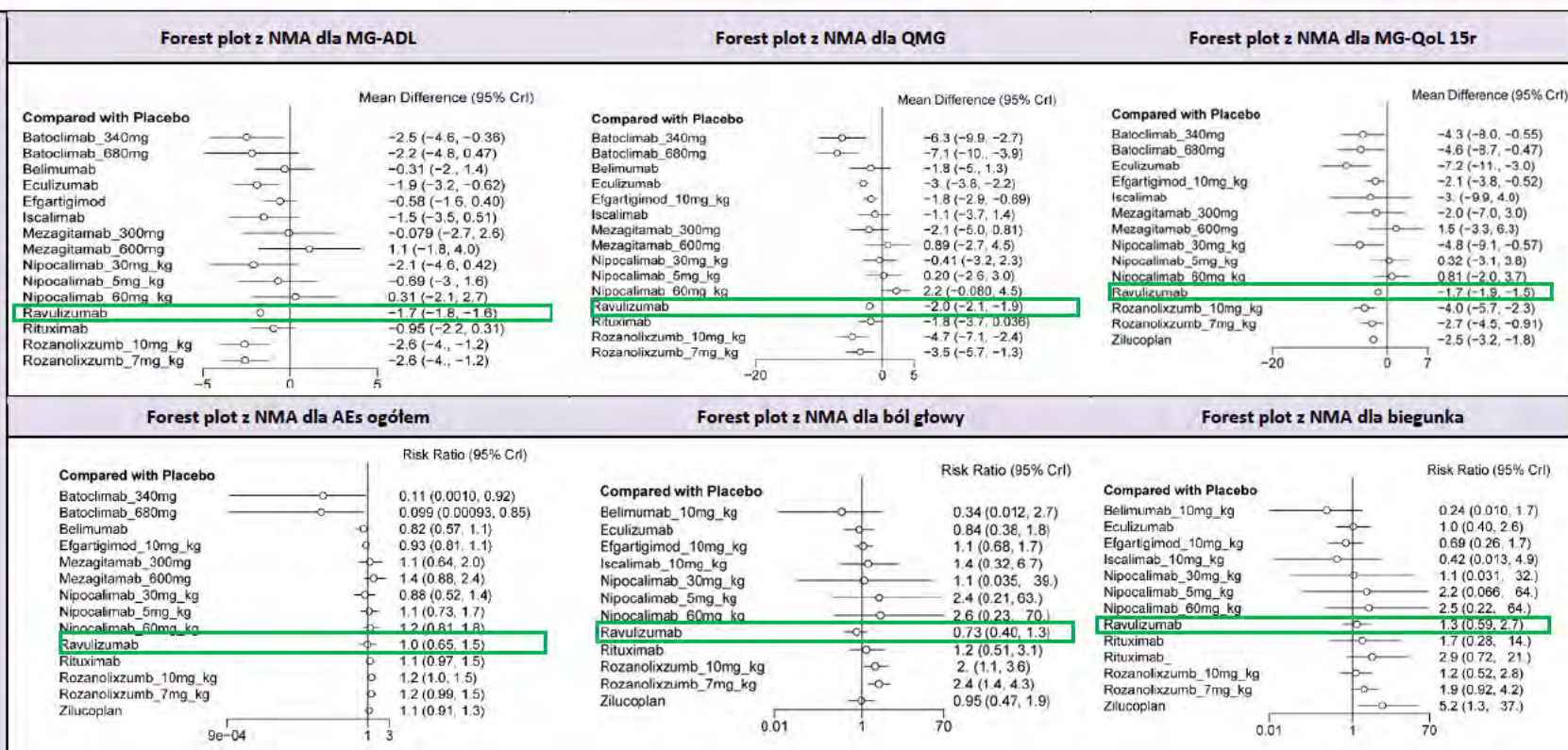
Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Chen 2023 [41] Źródło finansowania: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (grant nr BK20200203), the National Natural Science Foundation of China (grant nr 82171309) oraz Suzhou Health Talents Training Project (GWSW2019002) Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową (NMA) dotyczący oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa innowacyjnych terapii (przeciwciał monoklonalnych) stosowanych w leczeniu miastonii uogólnionej (gMG) Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 1 czerwca 2023 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Umiarkowana	Populacja: Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) klasy II-V wg MGFA Interwencje: Przeciwciała monoklonalne podawane podskórnie lub dożylnie (różne dawki tego samego leku traktowano w NMA jako oddzielną interwencję) Komparatory: Placebo Punkty końcowe: Skuteczność: MG-ADL, QMG, MGC (ang. <i>Myasthenia Gravis-Composite</i>), jakość życia (MG-QoL-15r) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zgony ogółem (bez względu na przyczynę), najczęściej występujące AEs (ból głowy, nudności, biegunka) Metodyka: Typ badania: Randomizowane badania kliniczne Przeszukiwane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov Słowa kluczowe: ("Myasthenia Gravis") AND ("Antibodies, Monoclonal")* Język: angielski Kryteria wykluczenia: przeglądy, badania obserwacyjne, opisy przypadków, listy, abstrakty konferencyjne, badania w języku innym niż angielski, badania wtórne (prace inne niż badania pierwotne), badania II fazy^a	Włączone badania: Do przeglądu Chen 2023 włączono 13 badań RCT: <i>Bril 2023</i> (rozanoliksyzumab; MycarinG), <i>Yan 2022</i> (batoklimab), <i>Howard 2019</i> (efgartigimod alfa), <i>Howard 2021</i> (efgartigimod; ADAPT), NCT03772587 (nipocalimab), <i>Howard 2023</i> (zilucoplan; RAISE), <i>Howard 2017</i> (ekulizumab; REGAIN), <i>Vu 2022</i> (rawulizumab; CHAMPION MG), <i>Piehl 2022</i> (rytuksymab; RINOMAX), <i>Nowak 2021</i> (rytuksymab; BeatMG), <i>Hewett 2018</i> (belimumab), NCT02565576 (iskalimab), NCT04159805 (mezagitamab). W przeglądzie uwzględniono następujące interwencje: rozanoliksyzumab (7 mg/kg, 10 mg/kg), batoklimab (340 mg and 680 mg), zilucoplan, nipocalimab (5 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg), ekulizumab, rawulizumab, iskalimab, rytuksymab, efgartigimod alfa, belimumab, mezagitamab. Spośród ww. badań, jedynie próba kliniczna <i>CHAMPION MG</i> spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu (na dzień złożenia wniosku) i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Dodatkowo, badanie III fazy <i>ADAPT</i> dla EFG zostało uwzględnione w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25]. Pozostałe badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną grupę kontrolną. Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie analizowanego PICO. Odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników dla pozostałych leków uwzględnionych w ramach analizy NMA, z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność włączonych dowodów, wpływające na obserwowany wynik SUCRA^a. Poniżej sieci NMA dla przykładowych punktów końcowych (MG-ADL oraz AEs).

MG-ADL



AEs





Wyniki:

Wyniki dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC pochodzące z badania CHAMPION MG, które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu Chen 2023 wskazują na statystycznie istotną przewagę nad placebo w zakresie oceny wg skali MG-ADL, QMG oraz jakości życia wg MG-QoL-15r. Natomiast w przypadku efgartigimodu alfa istotną statystycznie przewagę nad placebo uzyskano jedynie w przypadku QMG oraz MG-QoL-15r, ale nie odnotowano istotnej statystyczności w ocenie MG-ADL.

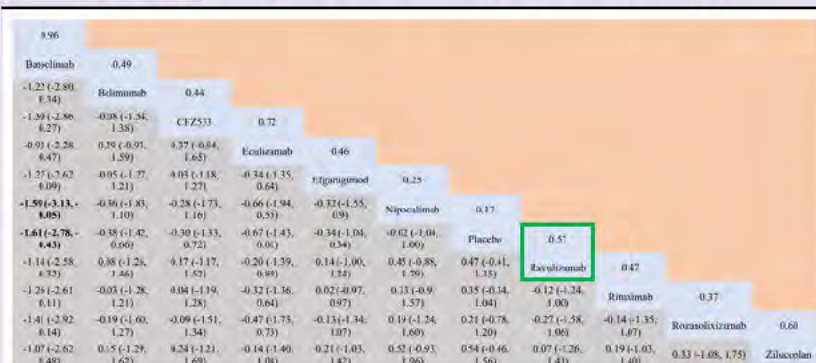
Wnioski: Wyniki zaczerpnięte z badania CHAMPION MG (dla rawulizumabu) ujęte w przeglądzie systematycznym Chen 2023 są w większości zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy dla porównania RAV + SoC vs PLC + SoC. W przeglądzie Chen 2023 wskazano, że wszystkie analizowane przeciwciała monoklonalne są terapiami skuteczniejszymi od placebo. Rozanoliksyzumab i batoklimab (leki aktualnie niedostępne w Polsce) w oparciu o wyniki NMA wykazują największą skuteczność w leczeniu uogólnionej postaci MG. Jednak rozanoliksyzumab był związany z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Mając na uwadze ograniczenia wynikające z analizy pośredniej, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań h2H oraz badań obserwacyjnych RWD w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

*Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona w suplemencie do przeglądu; ^W celu uniknięcia nakładania się populacji, w NMA dla danego przeciwciała monoklonalnego uwzględniono wyłącznie badania III fazy. Badania fazy II zostały wykluczone; ^^Należy podkreślić, że przedstawione metaanalizy oraz NMA obarczone są licznymi ograniczeniami, z uwagi na obserwowane heterogeniczności: kliniczne (odmienne populacje pacjentów) oraz metodologiczne (zróżnicowane okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych od np. 43 dni dla batoklimabu do 52 tyg. dla RTX), które mają wpływ na obserwowane wyniki.

Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Ma 2024)

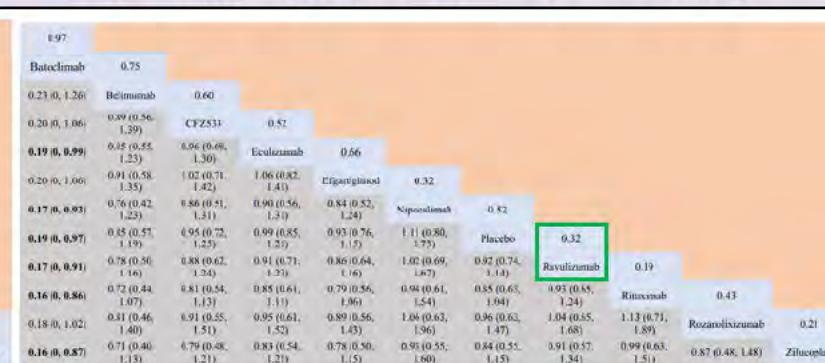
Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ma 2024 [42] Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową (NMA) dotyczący oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii celowanych stosowanych w leczeniu miastonii uogólnionej (gMG) Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do listopada 2022 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) Interwencje: Batoklimab, belimumab, CFZ533, ekulizumab, efgartigimod alfa, nipocalimab, rytuksymab, rawulizumab, rozanoliksyzumab i zilucoplan Komparatory: Placebo Punkty końcowe: Skuteczność: średnia zmiana względem wartości wyjściowych wg skali QMG (<i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) Metodyka: Typ badania: Randomizowane badania kliniczne (RCT) lub kontrolowane badanie kliniczne (CCT) Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov</i> Słowa kluczowe: "myasthenia gravis" AND ("CFZ533" OR "Rituximab" OR "Belimumab" OR "Eculizumab" OR "Zilucoplan" OR "Rawulizumab" OR "Efgartigimod" OR "Rozanolixizumab" OR "Nipocalimab" OR "Batoclimab") Język: artykuły opublikowane w języku angielskim Kryteria wykluczenia: brak potrzebnych danych w zakresie oceny analizowanych punktów końcowych tj. dla QMG: średnia, odchylenie standardowe, średnia zmiana QMG lub liczba zdarzeń niepożądanych; brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie PICOS	Włączone badania: Do analizy sieciowej NMA włączono 13 badań RCT (2 lub 3 fazy): <i>Yan 2022</i> (batoklimab; faza 2), <i>Hewett 2018</i> (belimumab; faza 2), <i>Howard 2013</i> (ekulizumab; faza 2), <i>Howard 2017</i> (ekulizumab; <i>REGAIN</i>; faza 3), <i>Howard 2019</i> (efgartigimod alfa; faza 2), <i>Howard 2021</i> (efgartigimod; <i>ADAPT</i>; faza 3), <i>Novartis 2017</i> (CFZ533; faza 2), <i>Momenta 2022</i> (nipocalimab; faza 2), <i>Alexion 2022</i> (rawulizumab; <i>NCT03920293</i>; faza 3), <i>Piehl 2022</i> (rytuksymab; <i>RINOMAX</i>; faza 3), <i>Nowak 2021</i> (rytuksymab; <i>BeatMG</i>; faza 2), <i>Howard 2020</i> (zilucoplan; faza 2), <i>Bril 2023</i> (rozanoliksyzumab; <i>MycarinG</i>; faza 2). W przeglądzie <i>Ma 2024</i> nie uwzględniono publikacji pełnotekstowej do badania <i>CHAMPION MG</i> (<i>NCT03920293</i>) dla ocenianej interwencji, a dane nieopublikowane oraz niezeweryfikowane pochodzące z rejestru badań klinicznych. Wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne oraz może być obarczone błędem. Spośród ww. badań, jedynie próba kliniczna <i>NCT03920293</i> (<i>CHAMPION MG</i>) spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu (na dzień złożenia wniosku) i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Dodatkowo, badanie III fazy <i>ADAPT</i> dla EFG zostało uwzględnione w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25]. Pozostałe badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną grupę kontrolną. Wnioskowania na podstawie wyników analizy pośredniej NMA jest ograniczone m.in. z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność włączonych dowodów, wpływającą na obserwowany wynik SUCRA – w zastosowanej NMA (<i>Bayesian</i>) uwzględniono model <i>random</i>. Poniżej sieci NMA dla analizowanych punktów końcowych QMG oraz AEs.

Wynik NMA (standaryzowana różnica średnich) oraz SUCRA dla oceny QMG



League tables of the primary outcome: change in QMGs from baseline. The NMA results of all drug efficacy comparisons, including SMD and 95% CrI. Bold fonts indicate statistically significant results. Above the drug is the corresponding value of the SUCRA. CrI credible interval, NMA network meta-analysis, QMGs quantitative myasthenia gravis score, SMD standardized mean difference, SUCRA surface under the cumulative ranking curve.

Wynik NMA (ryzyko względne) oraz SUCRA dla oceny zdarzeń niepożądanych



League tables of the secondary outcome: the RR of AEs. The NMA results of all drug safety comparisons, including RR and 95% CrI. Bold fonts indicate statistically significant results. Above the drug is the corresponding value of the SUCRA. AEs adverse events, CrI credible interval, NMA network meta-analysis, RR risk ratio, SUCRA surface under the cumulative ranking curve.

Wyniki:

Wyniki dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC pochodzące z badania NCT03920293 (CHAMPION MG), które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu Ma 2023 wskazują na brak istotności statystycznej w ocenie QMG. Stoi to w sprzeczności z wynikami analizy głównej niniejszego raportu, gdzie powyższa istotność została wykazana. Brak istotności QMG wynika najprawdopodobniej z zastosowanie w NMA modelu *random*, który wpływa na rozszerzenie przedziałów ufności uzyskanych wyników w ramach porównań h2h wszystkich leków uwzględnionych w sieci. A tym samym wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników NMA w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa RAV vs placebo jest ograniczone.

Przeprowadzona analiza sieciowa NMA obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z zidentyfikowanych heterogeniczności klinicznych oraz metodologicznych: różnice w charakterystyce populacji, metodyce badań (faza 2 lub faza 3), wielkości próby, a także definicji punktów końcowych, różnych okresów *follow-up* oraz leczenia. Warto zauważyć, że dla leku, który zdaniem autorów niniejszego NMA posiada najlepszą skuteczność oraz bezpieczeństwo – batoklimab – przedstawiono 1 badanie RCT dla 6 tyg. okresu obserwacji oraz niewielką liczbą włączonych pacjentów (N=30 pts.). Powyższe znaczące różnice w okresie obserwacji raportowanych wyników z zakresem od 4 tyg. do 52 tyg. stanowi istotne ograniczenie tej NMA i sprawia, że wnioskowanie na jej podstawie jest niepewne.

Autorzy przeglądu Ma 2024 w dyskusji wskazują, że w grupie pacjentów leczonych RAV odnotowano 3-krotnie wyższą niż w grupie placebo (30,0% vs 11,3%) częstość występowania odpowiedzi QMG zdefiniowanej jako poprawa (redukcja) o ≥ 5 pkt. Rawulizumab był pierwszym długo działającym inhibitorem dopełniacza C5, który został zatwierdzony przez FDA, EMA, japońską oraz kanadyjską Agencję w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG z AChR-Ab+, do podawania dożylnego co 8 tygodni.

Wnioski:

W przeglądzie Ma 2024 wskazano, że batoklimab miał najlepszą skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu gMG i zajął pierwsze miejsce spośród 10 analizowanych leków. Eculizumab zajął drugie miejsce, a nipokalimab miał najgorszą skuteczność. Z wyjątkiem batoklimabu, częstość występowania AE dla pozostałych leków nie różniła się istotnie statystycznie od placebo. Autorzy NMA zwracają jednak uwagę, że szerokie przedziały ufności odzwierciedlają niepewność otrzymanych wyników podyktowaną małą liczbą dostępnych badań i małą liczbą uczestników badania. Ponadto wskazano, że batoklimab miał najszerzy przedział ufności ze wszystkich leków uwzględnionych w tej analizie sieciowej.

A zatem, istnieje potrzeba większej ilości dobrze zaprojektowanych badań z długoterminową obserwacją celem dalszej oceny i porównania efektywności klinicznej nowych celowanych terapii dedykowanych pacjentom z gMG.

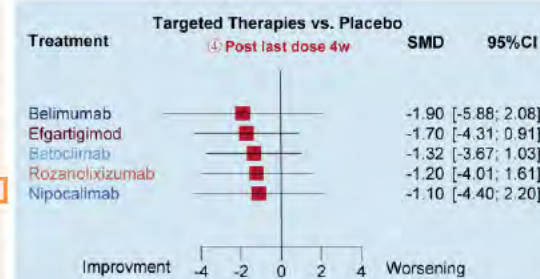
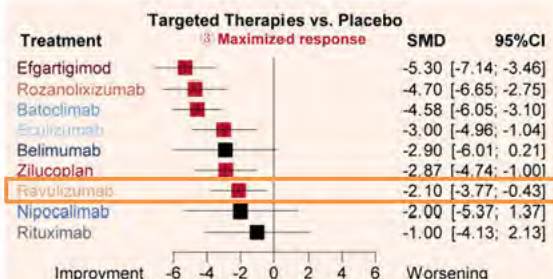
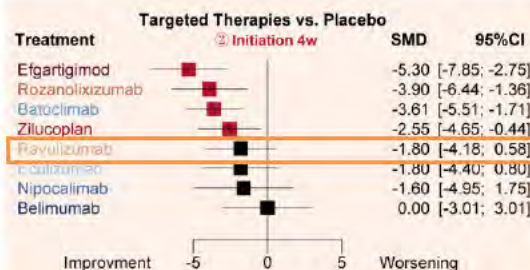
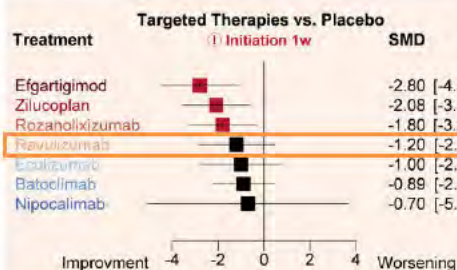
Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Zhong 2024)

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Zhong 2024 [43] Źródło finansowania: Shanghai Hospital Development Center Program, China's National Key R&D Program, National Natural Science Foundation of China, Shanghai, Municipal Science. Technology Major Project, ZILab Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową (NMA) dotyczący oceny skuteczności innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu miastonii (MG) Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 20 stycznia 2024 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: Pacjenci z miastenią (MG) Interwencje: Innowacyjne biologiczne terapie celowane (tj. efgartigimod, nipokalimab, ekulizumab, rawulizumab, belimumab, rytuksymab, rozanoliksyzumab, batoklimab i zilucoplan) Komparatory: Placebo Punkty końcowe: Średnia zmiana wyniku w skali MG-QMG^A (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>) względem wartości wyjściowych Metodyka: ▪ Typ badania: Randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne II lub III fazy oceniające innowacyjne terapie celowane względem placebo ▪ Przeszukiwane bazy: PubMed, Web of Science, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov ▪ Słowa kluczowe: "myasthenia" AND ("blind" OR "randomized") ▪ Język: angielski ▪ Kryteria wykluczenia: przeglądy, badania obserwacyjne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, badania w języku innym niż angielski	Włączone badania: Do przeglądu Zhong 2024 włączono 12 badań RCT (2 lub 3 fazy): Howard 2021 (efgartigimod; ADAPT), Antozzi 2023 (nipokalimab; Vivacity-MG), Bril 2023 (rozanoliksyzumab; MycarinG), Yan 2022 (batoklimab; NCT04346888), Nowak 2024 (batoklimab; NCT03863080), Yan 2024 (batoklimab; NCT05039190), Howard 2017 (ekulizumab; REGAIN), Howard 2020 (zilucoplan; NCT03315130), Howard 2023 (zilucoplan; RAISE), Vu 2022 (rawulizumab; CHAMPION MG), Hewett 2018 (belimumab, NCT01480596; BEL115123), Piehl 2022 (rytuksymab; RINOMAX). W NMA uwzględniono 12 badań RCT (N=543 pts. w grupie aktywnej oraz N=517 pts. w grupie placebo), z czego 5 badań 3 fazy oraz 7 badań 2 fazy. W analizie uwzględniono dziewięć interwencji, z czego sześć podawano dożylnie (efgartigimod, nipokalimab, ekulizumab, rawulizumab, belimumab, rytuksymab, a trzy podskórnym (rozanoliksyzumab, batoklimab, zilucoplan). W uwzględnionych badaniach zastosowano różne schematy dawkowania (raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie, codziennie, pojedyncza infuzja, co 8 tyg.), z różnym okresem leczenia/obserwacji wynoszącym od 4 do 48 tygodni. Większość badań (10 RCT z 12 badań) przeprowadzono u pacjentów z uogólnioną miastenią, natomiast dwa badania dotyczyły odpowiednio pacjentów z miastenią oporną (ekulizumab) oraz nowo rozpoznaną (rytuksymab) gMG. NMA została przeprowadzana dla czterech okresów leczenia/obserwacji: ▪ 1 tydzień po pierwszym podaniu (inicjacja 1w), ▪ 4 tygodnie po pierwszym podaniu (inicjacja 4w), ▪ Maksymalna skuteczność leku w fazie leczenia (maksymalna odpowiedź), ▪ 4 tygodnie po ostatniej dawce w fazie obserwacji (po ostatniej dawce 4w). Spośród ww. badań, jedynie próba kliniczna CHAMPION MG spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Dodatkowo, badanie III fazy ADAPT dla EFG zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim (RAV vs EFG) w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25]. Pozostałe badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną grupę kontrolną. Należy zauważyć, że z uwagi na różnych mechanizm działania porównywanych leków, różnice w schematach dawkowania (np. lek podawany codziennie vs. co 8 tyg.), zastosowaniu leków immunosupresyjnych oraz przede wszystkim przewlekły charakter choroby jakim jest miastenia, wyniki poniższego NMA są znacząco ograniczone oraz mają wpływ na obserwowany wynik (zwłaszcza w 1 tyg. oraz 4 tyg.). Wyniki NMA przedstawiono na poniższych wykresach.

Forest ploty z NMA dla MG-QMG dla poszczególnych punktów czasowych

Wnioski

For each drug, only one representative regimen is chosen, which is the highest dosage or the regimen used in phase III trial



Jak wskazują autorzy przeglądu *Zhong 2024* wybór zastosowanych punktów czasowych może ograniczać możliwość uogólniania wyników oraz wnioskowania. Mając na uwadze zidentyfikowane heterogeniczności oraz istotne różnice w schemacie dawkowania porównywanych leków oraz ich mechanizmy działania (np. lek podawany raz dziennie vs. co 2 tyg.) nie należy wyciągać jakichkolwiek wniosków dot. efektywności klinicznej ocenianej interwencji po 1 tyg. oraz po 4 tyg. okresu leczenia. Rawulizumab jest dedykowany do długotrwałego stosowania, a I-rzędowy punkt końcowy badania CHAMPION MG jest dla 26 tygodnia.

Autorzy przeglądu *Zhong 2024* nie zidentyfikowali danych dot. rawulizumabu dla 4 tyg. po ostatniej dawce w fazie obserwacji (wyniki dla okresu obserwacji), a tym samym nie można odnieść się do wskazanego NMA w przypadku ocenianej interwencji.

Z kolei wyniki NMA w przypadku oceny maksymalnej odpowiedzi QMG są mało wiarygodne, ponieważ porównują ze sobą wyniki w 5-6 tyg. (efgartigimod, batoclimab, rozanolixizumab) z wynikami w 48 tyg. (rytuksymab). Mając na uwadze fakt, że nadrzędnym celem leczenia jest długotrwałe stosowanie i utrzymanie efektu leczenia wnioskowanie w oparciu o wskazany punkt jest nieuzasadnione.

Wnioski: Mając na uwadze liczne ograniczenia wynikające z analizy pośredniej, autorzy przeglądu wskazują, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczące długoterminowych wyników oraz skuteczności analizowanych innowacyjnych terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, celem potwierdzenia ich efektywności w leczeniu pacjentów z gMG.

Zdaniem autorów raportu z uwagi na obserwowane heterogeniczności kliniczne (odmienne populacje pacjentów) oraz metodologiczne (różne fazy badań, różne schematy dawkowania, różnice w zastosowanych lekach immunosupresyjnych; zróżnicowane okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych) mają istotny wpływ na obserwowane wyniki, a przedstawione wyniki są znacząco ograniczone. Warto dodatkowo podkreślić, że nadrzędnym gMG jest chorobą przewlekłą, w której długotrwałe stosowanie oraz utrzymanie efektu jest nadrzędnym celem leczenia, a tym w wyniki oparciu 1-tyg. lub 4-tyg. może ograniczyć możliwość uogólniania wyników oraz wnioskowania o efektywności klinicznej.

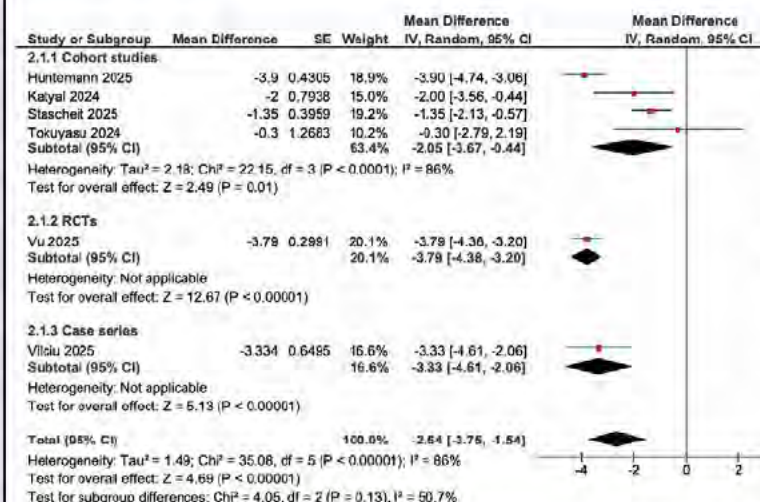
Warto zauważyć, że w przypadku przeprowadzonej analizy wrażliwości uwzględniającej jedynie badania 3 fazy (w tym badanie CHAMPION MG dla rawulizumabu) dla analizowanych punktów czasowych (1w, 4w, maksymalna odpowiedź) wszystkie wyniki RAV+SoC vs PLC+SoC wykazały istotność statystyczną na korzyść rawulizumabu (szczegóły w załączniku 11.7).

^aAutorzy przeglądu *Zhong 2024* zastosowali skrót MG-QMG odnoszący się do skali *Quantitative Myasthenia Gravis* oznaczonej w niniejszym raporcie jako QMG

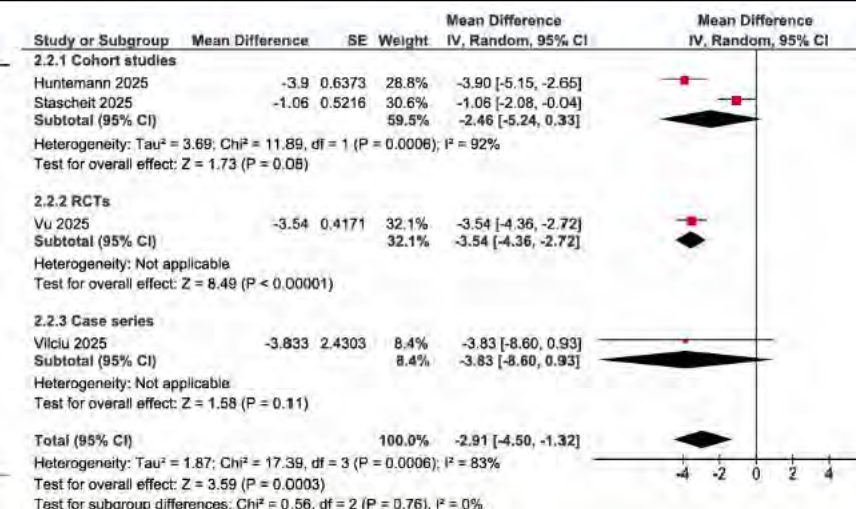
Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Sabet 2026)

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sabet 2026 [44] Źródło finansowania: Brak zewnętrznego źródła finansowania Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą dotyczący oceny efektywności klinicznej oraz praktycznej rawulizumabu w leczeniu gMG z AChR-Ab+. Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 03 maja 2025 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Niska	Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowaną uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+) Interwencje: Rawulizumab Komparatory: Nie dotyczy Punkty końcowe: <u>Skuteczność:</u> MG-ADL, QMG, jakość życia (MG-QoL-15r); klinicznie istotna poprawa, dawki GKS <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) Metodyka: Typ badania: RCT: Randomizowane badania kliniczne Badania obserwacyjne, opisy serii przypadków (<i>case-series</i>) Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane CENTRAL</i> Słowa kluczowe: ((“<i>Ravulizumab</i>” OR “<i>Ultomiris</i>”) AND (“<i>Myasthenia gravis</i>” OR “<i>MG</i>”)) Język: Brak ograniczeń w zakresie języka Kryteria wykluczenia: przeglądy, opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, badania nieoceniające rawulizumabu, badania nie uwzględniające pacjentów z AChR-Ab+ gMG oraz badania, nie przedstawiające oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Włączone badania: Do przeglądu <i>Sabet 2026</i> włączono 1 badanie RCT: <i>Vu 2022 (rawulizumab; CHAMPION MG)</i>, 1 opis serii przypadków (<i>Vilciu 2025</i>) oraz 1 badanie obserwacyjne prospektywne (<i>Stascheit 2025</i>) oraz 3 badania obserwacyjne retrospektywne (<i>Huntemann 2025, Tokuyasu 2024, Katyal 2024</i>). Autorzy raportu również uwzględnili badanie RCT: <i>CHAMPION MG</i>, które zostało przyjęte jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Większość pozostałych badania nRCT zostało włączonych do dodatkowe analizy efektywności praktycznej: <i>Vilciu 2025, Stascheit 2025, Huntemann 2025, Katyal 2024</i>. Należy podkreślić, że nie przedstawiono wyników badań RWD, w których pacjenci przeszli na leczenie rawulizumabem po uprzedniej terapii ekulizumabem. Powyższa podgrupa pacjentów przyjmujących rawulizumab nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy (nieadekwatna populacja), a tym samym odstąpiono od jej przedstawienia. Wobec powyższego nie uwzględniono badania <i>Tokuyasu 2024</i> (nieadekwatna populacja). Wyniki: Do analizy włączono ww. sześć badań (RCT i RWD) obejmujących 321 pacjentów (średni wiek: 56,27 ± 18,78 lat). Rawulizumab istotnie statystycznie poprawiał wyniki w skalach QMG (MD=-2,91 pkt.; 95% CI: -4,50; -1,32), MG-ADL (MD= -2,64 pkt.; 95% CI: -3,75; -1,54) oraz MG-QoL15r (MD= -4,61 pkt.; 95% CI: -8,44; -0,77)). Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL (≥2 pkt. redukcja) zaobserwowano u 69% pacjentów (95% CI: 42%; 96%). Dawka kortykosteroidów została zmniejszona o 5,98 mg/dobę (95% CI: -7,71; -4,25). Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 80,52% pacjentów, przy czym jedynie u 28,5% wystąpiły ciężkie działania niepożądane. Szczegółowe dane w podziale na typ badania przedstawiono na poniższych wykresach. Wnioski: Dostępne dowody RCT oraz RWD (efektywność kliniczna oraz praktyczna) wskazują, że zastosowanie rawulizumabu u pacjentów z uogólnioną miastenią oraz AChR-Ab+ prowadzi do statystycznej oraz klinicznie poprawy wyników w skalach QMG i MG-ADL oraz jakości życia (MG-QoL15r), pozwalając przy tym na redukcję dawki kortykosteroidów. Biorąc pod uwagę ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa, wyniki te wspierają stosowanie rawulizumabu jako opcji terapeutycznej u pacjentów z AChR-Ab+ gMG. Prezentowane wyniki oraz wnioskowanie autorów przeglądu <i>Sabet 2026</i> jest zgodne z wynikami efektywności klinicznej oraz praktycznej niniejszego raportu.

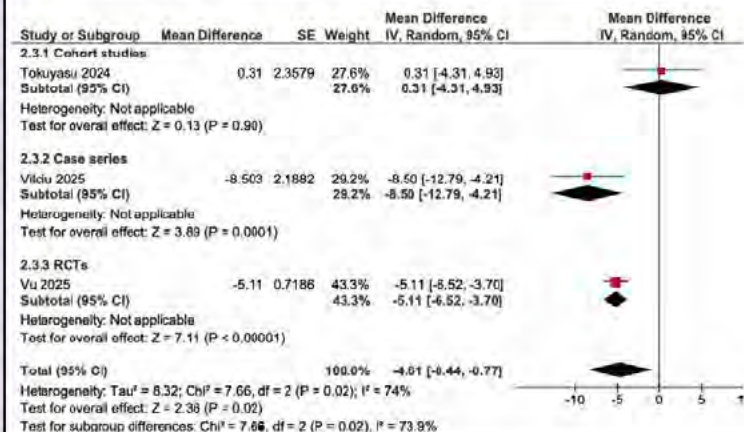
Forest plot dla MG-ADL



Forest plot z NMA dla QMG



Forest plot dla MG-QoL 15r



Forest plot dla redukcji dziennej dawki kortykosteroidów

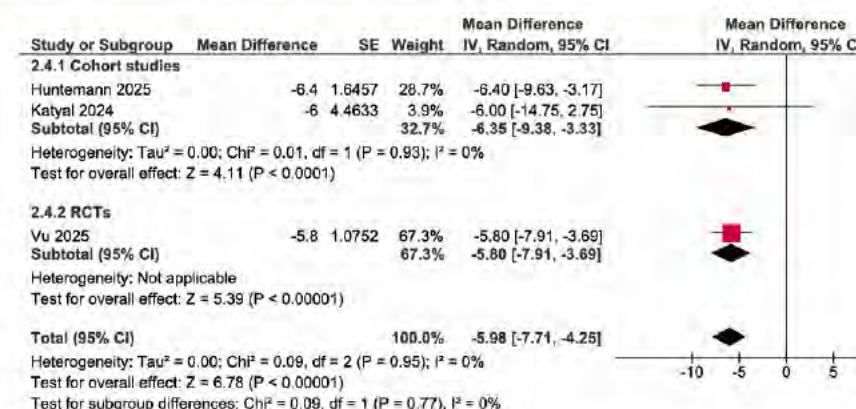


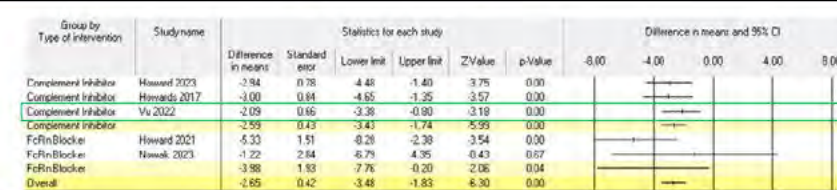
Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Filippakopoulou 2026)

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Filippakopoulou 2026 [45] Źródło finansowania: Brak danych Podtyp badania: IA	Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą oceniający skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów dopełniacza C5 oraz inhibitorów FcRn w leczeniu gMG z obecnością AChR-Ab+. Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do listopada 2024 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) ze zdiagnozowaną uogólnioną miastenią (gMG) klasy II-IV wg MGFA, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+) Interwencje: Leki z grupy inhibitorów dopełniacza C5 (rawulizumab, ekulizumab, zilucoplan, pozelimab, cemdisiran, ALXN1720) lub inhibitora FcRn (efgartigimod, rozanoliksyzumab, nipokalimab, batoklimab) Komparatory: Placebo lub terapia standardowa (SoC) Punkty końcowe: <u>Skuteczność:</u> MG-ADL, QMG, MGC, jakość życia (MG-QoL-15r; Neuro-QoL); odpowiedź na leczenie wg MG-ADL, QMG; klinicznie istotna poprawa wg MG-ADL, QMG; , zmiana zastosowanych dawek GKS <u>Bezpieczeństwo:</u> poważne zdarzenia niepożądane ogółem, pogorszenie MG, zastosowanie terapii ratunkowej, przerwanie leczenia Metodyka: ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne prowadzone w schemacie <i>open-label</i> lub <i>double-blind</i> Badania obserwacyjne, opisy serii przypadków (<i>case-series</i>) ▪ Przeszukiwane bazy: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov ▪ Słowa kluczowe: <i>myasthenia gravis, complement inhibitors or FcRn modulators, and treatment outcome</i> ▪ Język: Brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: badania przekrojowe (<i>cross-sectional</i>), kohortowe, <i>case-control</i>, przeglądy (opracowania wtórne), opisy serii lub pojedynczych przypadków, zakończone lub trwające badania RCT III fazy, w których nie przedstawiono danych dotyczących subpopulacji pacjentów z AChR-Ab+ gMG.	Włączone badania: Do przeglądu <i>Filippakopoulou 2026</i> w ramach syntezy ilościowej włączono 21 publikacji obejmujących 6 badań RCT (n=739) oraz 4 badania OLE (n=588). Dla analizowanych leków (ekulizumab, rawulizumab, zilucoplan, efgartigimod, rozanoliksyzumab) uwzględniono badania RCT fazy 3, z wyjątkiem batoklimabu, dla którego dostępne były jedynie dane z badania RCT fazy 2. Włączone badania RCT wraz z fazą OLE: ekulizumab (REGAIN, REGAIN-XT), rozanoliksyzumab (MycarinG), efgartigimod (ADAPT, ADAPT +), zilucoplan (RAISE), rawulizumab (CHAMPION, CHAMPION OLE), batoklimab (ASCEND MG). Spośród ww. badań, próba kliniczna <i>CHAMPION</i> (Vu 2022) spełniała predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu i została przyjęta jako podstawa analizy klinicznej prezentowanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rawulizumabu. Ponadto, w ramach długoterminowej efektywności klinicznej w raporcie uwzględniono wyniki otwartego przedłużenia badania <i>CHAMPION OLE</i>, przy uwzględnieniu końcowych wyników pochodzących z publikacji Vu 2025. Autorzy przeglądu <i>Filippakopoulou 2026</i> w syntezie ilościowej uwzględnili dane dla <i>CHAMPION-OLE</i> pochodzące z materiałów konferencyjnych dla krótszego <i>follow-up</i>: <i>Nicolle 2024, Meisel 2023</i>. Brak uwzględnienia publikacji Vu 2025 wynika z zastosowanego okresu objętego wyszukiwaniem, przy czym wnioskowanie w tym zakresie autorów przeglądu jest mocno ograniczone. Wobec powyższego odstąpiono od przedstawienia wnioskowania w tym zakresie. Dodatkowo, badanie <i>ADAPT</i> dla EFG zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim MAIC (RAV vs EFG) w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25]. Pozostałe badania RCT nie zostały włączone do niniejszego raportu z uwagi na brak spełnienia kryterium adekwatnego komparatora. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz (aktywne leczenie vs placebo / SoC), z zaznaczeniem jedynie wyników pochodzących z badania <i>CHAMPION</i>, w którym bezpośrednio porównywano RAV+SoC vs PLC+SoC. Wyniki dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC pochodzące z badania <i>CHAMPION</i> (Vu 2022), które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu <i>Filippakopoulou 2026</i> są zgodne z wynikami niniejszego raportu w zakresie kierunku wnioskowania (w tym istotności statystycznej) w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa RAV vs placebo.

Forest plot dla MG-ADL (zmiana względem wartości wyjściowych)



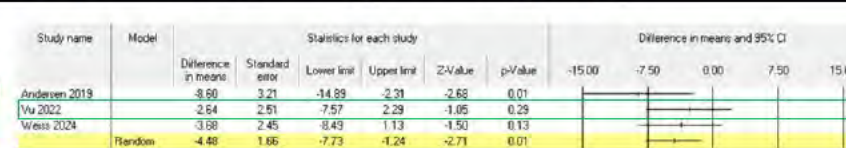
Forest plot dla QMG (zmiana względem wartości wyjściowych)



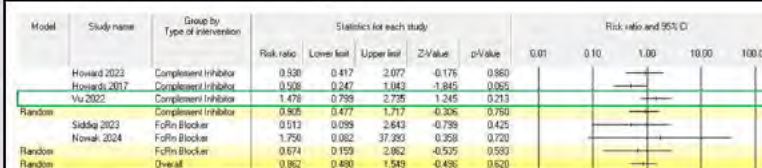
Forest plot dla MG-QoL 15r (zmiana względem wartości wyjściowych)



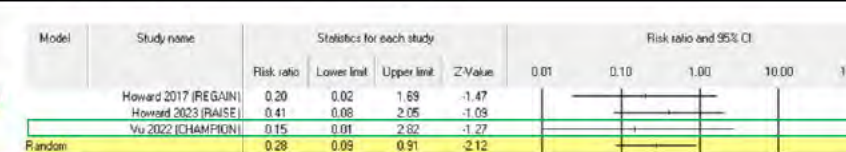
Forest plot dla Neuro-QoL (zmiana względem wartości wyjściowych)



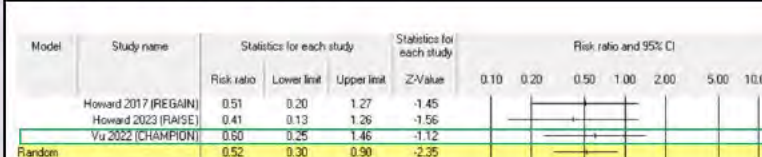
Forest plot dla ciężkich zdarzeń niepożądanych



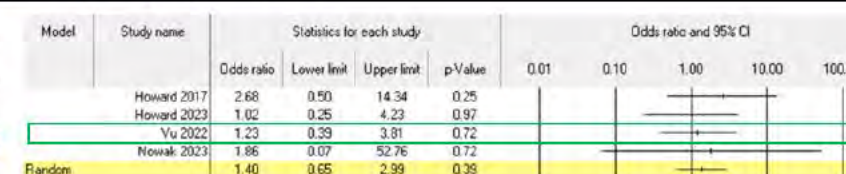
Forest plot dla pogorszenia stanu klinicznego (MG)



Forest plot dla zastosowanie terapii ratunkowej



Forest plot dla przerwania leczenia



Wyniki przeglądu: Obie klasy leków wykazały istotną poprawę średnich zmian względem wartości wyjściowych w porównaniu z placebo w zakresie MG-ADL, QMG, MGC, MGQoL15r oraz Neuro-QoL. Ponadto ryzyko pogorszenia stanu klinicznego oraz konieczności zastosowania leczenia ratunkowego było istotnie zmniejszone względem placebo. Natomiast częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia była zbliżona do placebo.

Wnioski: U pacjentów z gMG AChR-Ab+ inhibitory dopełniacza oraz blokery FcRn zapewniają klinicznie istotną poprawę przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo, hamowanie układu dopełniacza wiąże się z utrzymującymi się korzyściami oraz efektem oszczędzającym kortykosteroidy w długoterminowej obserwacji tej populacji.

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

3. WYNIK WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

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

W ramach niniejszego opracowania odstąpiono od porównania ocenianej interwencji (RAV+SoC) z efgartigimodem alfa (Vyvgart®) podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) – obie terapie (rawulizumab oraz efgartigimod) są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.157, w tej samej populacji pacjentów z gMG. W analizowanej sytuacji,

Niniejsza analiza dotyczy populacji pacjentów, w których obecnie RAV nie jest objęty finansowaniem. Należy jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej RAV+SoC vs EFG+SoC w populacji pacjentów aktualnie objętej refundacją zostało przygotowane w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 r. tj. w ramach uzupełnienia do „minimalnych wymagań” (MW) [25].

Wyniki wyszukiwania: RAV+SoC vs PLC+SoC

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane, badanie kliniczne z randomizacją – *CHAMPION MG* (NCT03920293, ALXN1210-MG-306), w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny [27 – 36].

Wyniki randomizowanego badania *CHAMPION MG* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji: *Vu 2022* (publikacja główna) [27], *Howard 2024* (analiza post-hoc dotycząca oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania: ≤2 vs >2 lata, opisana w załączniku 11.5) [33] oraz *Vu 2023* (publikacja oceniająca immunogenność oraz punkty PK/PD nie stanowiące przedmiotu niniejszej oceny) [28]. Wymienione wyżej publikacje uzupełnione zostały o zakres ujęty w dodatkowych materiałach dostępnych zarówno w domenie publicznej, tj. *EMA_Assessment report* (EMA 2022) dla produktu leczniczego Ultomiris® [29], dane z rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) [30], materiałów konferencyjnych [35, 36], czy udostępnionych przez Wnioskodawcę

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

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

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

Długoterminowa efektywność kliniczna rawulizumabu

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

Wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu **CHAMPION MG** po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść otwartego przedłużenia badania (**CHAMPION OLE**), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). W publikacji pełnotekstowych Meisel 2023 [37] oraz Habib 2024 [38] dostępne są wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT). Podobnie, wyniki końcowe badania **CHAMPION OLE** obejmujące **164-tygodniowy okres obserwacji** (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) zostały również przedstawione w postaci pełnotekstowej publikacji: Vu 2025 [39].

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 5 badań obserwacyjnych (w tym 2 badania prowadzone prospektywnie: rejestr SPOTLIGHT [63, 64, 65, 66, 67] oraz Stascheit 2025 [62], a także 3 badania o charakterze retrospektywnym: Huntemann 2025 [59], Katyal 2024 [60], Rossini 2025 [61], w których oceniono skuteczność praktyczną i/lub bezpieczeństwo RAV+SoC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+). Ponadto, uwzględniono również wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa badania Vilciu 2025 [69] stanowiącego opis serii przypadków.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla Ultomiris®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC, MHRA (w tym bazy danych: EudraVigilance, FAERS, VigiAccess);
- Retrospektywne badanie farmakowigilancji Wang 2025, w którym przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu miastonii (ekulizumab, rawulizumab, zilucoplan, efgartigimod, rozanoliksyzumab) na podstawie bazy danych FAERS.

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

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

Wyniki rejestracyjnego badania *CHAMPION MG* przedstawione zostały w publikacji głównej Vu z 2022 roku [27] wraz z dostępnym suplementem. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji Vu 2023 (ocena immunogenność) [28], raportu EMA 2022 [29], wyników przedstawionych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [30], materiałów konferencyjnych (*Bril 2023* [35], *Muppidi 2023* [36]) oraz [REDACTED]

Zidentyfikowano również publikację Howard 2024 [33], w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata). Wyniki ww. analizy *post-hoc* przedstawiono w Załączniku 11.5. Z kolei, wyniki (MG-ADL, QMG) dla [REDACTED]

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

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

4.2. Charakterystyka populacji

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

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

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

Kluczowe kryteria wyłączenia obejmowały natomiast:

- Jakikolwiek aktywny lub nieleczone grasiczak; rak grasicy lub inny nowotwór złośliwy grasicy, chyba że został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym;
- Tymektomia w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
- Zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie,
- Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. ekulizumab),
- Pacjentki, które planują zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.

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

Należy zauważyć, iż w kontekście kryterium oceny czynności dnia codziennego w miastении MG-ADL, zapisy programu lekowego,

Mając na uwadze

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

Zgodnie z ww. kryteriami włączenia wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania mogli kontynuować przyjmowanie terapii standardowej (SoC). W okresie wyjściowym, 90% pacjentów stosowało co najmniej jedną terapię immunosupresyjną (IST), a prawie połowa chorych (47%) stosowała wcześniej ≥ 2 terapie immunosupresyjne (IST). Leczenie glikokortykosteroidami uprzednio stosowało 69% pacjentów.

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

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa[^] pacjentów w zakresie stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [27]

Terapia	RAV+SoC [N=86]	PLC+SoC [N=89]	łącznie [N=175]
Brak stosowania terapii IST	10 (12)	8 (9)	18 (10)
Stosowanie jakiejkolwiek terapii IST:	76 (88)	81 (91)	157 (90)
▪ Glikokortykosteroidy (GKS)	56 (65)	65 (73)	121 (69)
▪ Azatiopryna	18 (21)	22 (25)	40 (23)
▪ Mykofenolan mofetylu	24 (28)	24 (27)	48 (27)
▪ Cyklosporyna	6 (7)	4 (4)	10 (6)
▪ Takrolimus	8 (9)	12 (13)	20 (11)

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

* Żaden pacjent nie otrzymywał więcej niż dwóch terapii immunosupresyjnych; IST – terapia immunosupresyjna; ^Okres wyjściowy odnosi się do dnia 1. przed przyjęciem pierwszej dawki leku

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów w zakresie wcześniejszego (tj. 2 lata przed skринingiem do okresu wyjściowego badania^) stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [27]

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

* Nipokalimab (badanie kliniczne); ^Okres wyjściowy odnosi się do dnia 1. przed przyjęciem pierwszej dawki leku

Tabela 11. Wcześniejsza historia pacjentów oraz leczenie gMG [27]

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

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania CHAMPION MG.

Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (CHAMPION MG); populacja ogółem [27]

Cecha populacji/parametr	RAV+SoC [N=86]	PLC+SoC [N=89]
Wiek pacjentów w latach w momencie podania 1. dawki, średnia (SD)	58,0 (13,8)	53,3 (16,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	44 (51)
	Mężczyźni	42 (49)
Rasa*, n (%)	Biała	67 (78)
	Średnia (SD)	61 (69)
Masa ciała, kg	91,6 (23,4)	90,9 (29,5)
Wiek w czasie diagnozy miastonii, lata, średnia (SD)	48,6 (18,5)	43,7 (19,0)
Czas od diagnozy uogólnionej miastonii, lata, średnia (SD)	9,8 (9,7)	10,0 (8,9)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL**, średnia (SD)	9,1 (2,6)	8,9 (2,3)
Wyjściowa liczba punktów QMG#, średnia (SD)	14,8 (5,2)	14,5 (5,3)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA^, n (%)	IIa	22 (26)
	IIb	17 (20)
	IIIa	22 (26)
	IIIb	19 (22)
	IVa	2 (2)
	IVb	4 (5)

*Zgłoszone samodzielnie przez pacjentów w odpowiedzi na opcjonalne pytanie w formularzu opisu przypadku podczas wizyty przesiewowej; **Całkowity wynik w skali MG-ADL waha się od 0 (normalny) do 24 (najcięższy); # Całkowite wyniki QMG wahają się od 0 (brak) do 39 (poważne); ^Klasyfikacja kliniczna MGFA dzieli MG na pięć klas w zależności od stopnia osłabienia mięśni. Klasy od II do IV oceniają słabość mięśni innych niż mięśnie oczu, jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie, podzielone na a (głównie mięśnie kończyn lub mięśnie osiowe) i b (głównie mięśnie ustno-gardłowe lub oddechowe).

Ogółem w badaniu uczestniczyło 175 dorosłych pacjentów z gMG. Na podstawie informacji zawartych w badaniu *CHAMPION MG* można wnioskować o podobieństwie badanych grup (RAV+SoC vs PLC+SoC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. Łącznie w badaniu 51% pacjentów stanowiły kobiety ze średnią masą ciała wynoszącą 91 kg, przy czym ponad połowa (54%) ważyła od 60 kg do 100 kg. Średnia wieku pacjentów w badaniu (w momencie otrzymania pierwszej dawki leku) wyniosła 56 lat, natomiast 46 lat w momencie postawienia diagnozy gMG. Czas trwania miastении od rozpoznania wynosił około 10 lat (z medianą 6,5 lat; zakresem: 0,5-39,5 lat), a średnia wyjściowa wartość MG-ADL wynosiła 9,0 pkt., zaś QMG wynosiła 14,7 pkt. Większość włączonych do badania pacjentów (74%) miała utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie tj. MGFA $\geq$ IIb, w tym 6% pacjentów MGFA IV (ciężkie osłabienie). W badaniu nie uczestniczyli natomiast pacjenci z gMG klasy V wg MGFA.

Mając na uwadze zaprezentowane powyżej dane dotyczące charakterystyki pacjentów w zakresie stopnia zaawansowania choroby (74% pacjentów z MGFA $\geq$ IIb), jak również zastosowanego wcześniej leczenia, czy przebytych ciężkich zaostrzeń lub przełomów miastenicznych (97% pacjentów była leczona $\geq$ 1 lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami IVIg w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem [REDACTED])

(rozdział 1.3) [14].

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

4.3. Charakterystyka interwencji

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

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

- Rawulizumab w postaci infuzji dożylnej (IV): dawka nasycająca (dzień 1), a następnie dawka podtrzymująca (dzień 15). Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane co 8 tygodni,

rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg) w oparciu o masę ciała pacjenta.

- Placebo (PLC) podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna (rawulizumab).

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

Tabela 13. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą

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

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

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

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

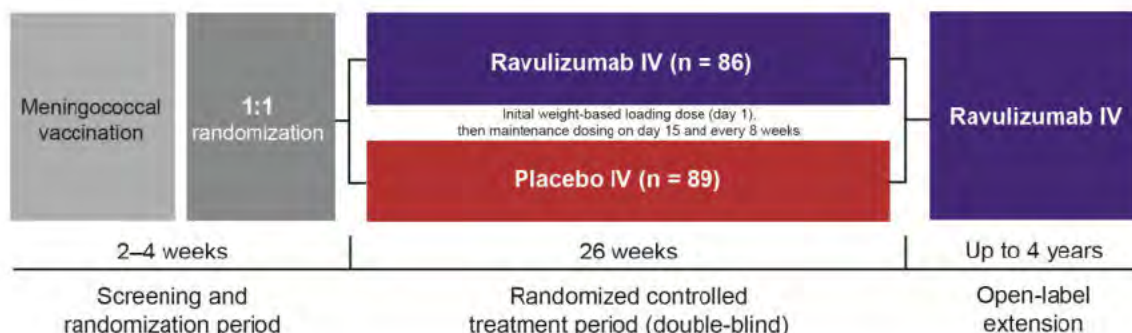
Powyższe zapisy w zakresie możliwości zastosowania terapii standardowej są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris®, zgodnie z którą rawulizumab jest stosowany jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia [13]. Podczas 26-tygodniowego badania *CHAMPION MG* w grupie ocenianej interwencji 99% stosowało leczenia towarzyszące (SoC): 72 pacjentów (84%) inhibitory acetylocholinoesterazy, 57 pacjentów (66%) glikokortykosteroidy oraz 56 pacjentów (65%) niesteroidowe leki immunosupresyjne [28].

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

Kolejnym etapem badania jest faza *extension* trwająca do 4 lat, w której wszyscy pacjenci po zakończeniu leczenia w fazie RCT, mogli przejść do otwartego przedłużenia badania (*CHAMPION OLE*), podczas którego otrzymywali rawulizumab. Aktualnie dostępne są wyniki w postaci publikacji pełnotekstowych zarówno dla 60-tyg. okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT): *Meisel 2023* [37] oraz *Habib 2024* [38], jak i wyniki końcowe obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT): *Vu 2025* [39]. Długoterminowe wyniki efektywności klinicznej RAV+SoC przedstawiono w rozdziale 5.

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

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania CHAMPION MG [27]



4.4. Metodyka badania

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

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

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

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

4.5. Ocena heterogeniczności badań

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

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

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

4.6. Skuteczność kliniczna

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

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

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 8.3). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3, odstąpiono od przedstawienia analizowanych w badaniu (tj. publikacji Vu 2023 [28]) punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Ocenę efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ (populacja ITT) przeprowadzono dla 26-tygodniowego okresu leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *CHAMPION MG* była ocena wykonywania

czynności dnia codziennego w przebiegu miastonii wg skali MG-ADL, przedstawiona w postaci średniej zmiany łącznej liczby punktów wg MG-ADL w 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej.

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

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono dane dla:

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

Długość zastosowanego okresu leczenia wynosi 26 tygodni.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane ciągłe (tj. średnie zmiany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SoC*		
					Średnia zmiana LSM (SE) [^]	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wartość p
Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali MG-ADL	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
			PLC+SoC	89	-1,4 (0,37)		
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
			PLC+SoC	89	-0,8 (0,45)		
Ocena jakości życia w miastonii ogółem MG – QoL-15r	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	-3,3 (0,71)	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
			PLC+SoC	89	-1,6 (0,70)		
Ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue – zmęczenie	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	-7,0 (1,92)	-2,2 (-6,9; 2,6)	NR ^{^^}
			PLC+SoC	89	-4,8 (1,87)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; [^]LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); [¥]Oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*) uwzględniającym następujące zmienne: grupa leczona, stratyfikacja pacjentów ze względu na region geograficzny, wyjściową liczbę punktów w poszczególnych skalach, wizyty kontrolne. Efekt leczenia podano jako różnicę pomiędzy rawulizumabem i placebo z 95% przedziałami ufności (CI) z wykorzystaniem metody a metody najmniejszych kwadratów (LSM); NR – nie raportowano;

^{^^} Punkt końcowy nie był formalnie testowany pod względem istotności statystycznej, w ChPL podano nominalną wartość p=0,3734

Tabela 15. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane dychotomiczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) [27, 31] dla populacji ITT

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RAV+SoC vs PLC+SoC		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL ¹	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	49*(56,7)	2,60 (1,41; 4,81)	5 (3; 12)	0,002
			PLC+SoC	89	30*(34,1)			
			RAV+SoC	86	55*(63,9)	1,59 (0,87; 2,91)	-	0,136
			PLC+SoC	89	47*(53,0)			
			RAV+SoC	86	37*(42,5)	2,30 (1,21; 4,38)	6 (4; 24)	0,011
			PLC+SoC	89	22*(24,7)			
			RAV+SoC	86	27*(31,6)	2,68 (1,27; 5,63)	6 (4; 24)	0,010
			PLC+SoC	89	13*(15,0)			
Odpowiedź na leczenie wg skali QMG ²	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	20*(22,9)	3,55 (1,42; 8,91)	7 (4; 22)	0,007
			PLC+SoC	89	7*(7,8)			
			RAV+SoC	86	26*(30,0)	3,42 (1,53; 7,64)	6 (4; 15)	0,003
			PLC+SoC	89	10*(11,3)			
			RAV+SoC	86	39*(44,8)	2,53 (1,33; 4,80)	5 (3; 16)	0,005
			PLC+SoC	89	22*(24,2)			
			RAV+SoC	86	31*(36,0)	2,78 (1,37; 5,65)	6 (4; 17)	0,005
			PLC+SoC	89	15*(16,8)			
			RAV+SoC	86	17*(20,0)	4,14 (1,45; 11,79)	8 (5; 24)	0,008
			PLC+SoC	89	5*(5,6)			
			RAV+SoC	86	13*(15,2)	5,11 (1,40; 18,61)	9 (5; 32)	0,014
			PLC+SoC	89	3*(3,5)			
			RAV+SoC	86	12*(14,4)	7,05 (1,53; 32,54)	9 (5; 28)	0,012
			PLC+SoC	89	2*(2,5)			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RAV+SoC vs PLC+SOC		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Pogorszenie stanu klinicznego ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	8 (9)	0,51 (0,20; 1,26)	-	0,145
			PLC+SoC	89	15 (17)			
Przełom miasteniczny	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	-	0,505
			PLC+SoC	89	1 (1)			
Istotne pogorszenie objawów choroby	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	1 (1)	0,20 (0,02; 1,73)	-	0,143
			PLC+SoC	89	5 (6)			
Zastosowanie terapii ratunkowej ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	8 (9)	0,55 (0,22; 1,39)	-	0,204
			PLC+SoC	89	14 (16)			
Zastosowanie terapii ratunkowej (zagrożenie życia)	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	7 (8)	0,57 (0,21; 1,52)	-	0,261
			PLC+SoC	89	12 (13)			

[illegible]

67

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

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

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

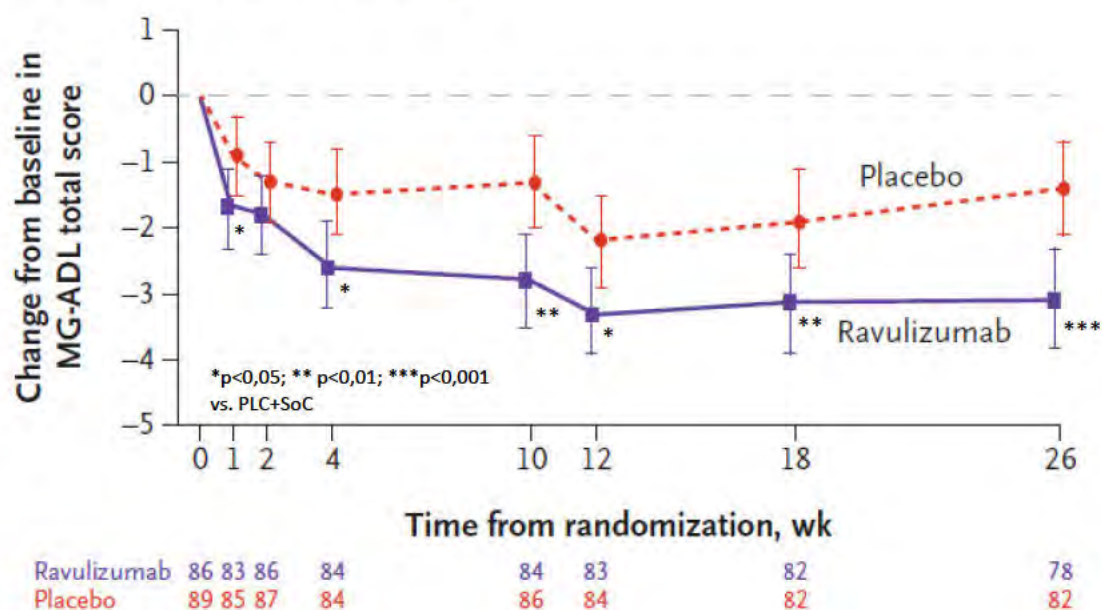
4.6.1.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL

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

Wśród pacjentów stosujących rawulizumabu odnotowana ponad 2-krotnie większą redukcję liczby punktów w skali MG-ADL, względem grupy kontrolnej (PLC+SoC). Należy także zauważyć, że obserwowana zmiana (o 3,1 pkt.) w grupie pacjentów leczonych rawulizumabem to zmiana istotna klinicznie.

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

Wykres 2. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27, 32] – populacji ogólnej (ITT)



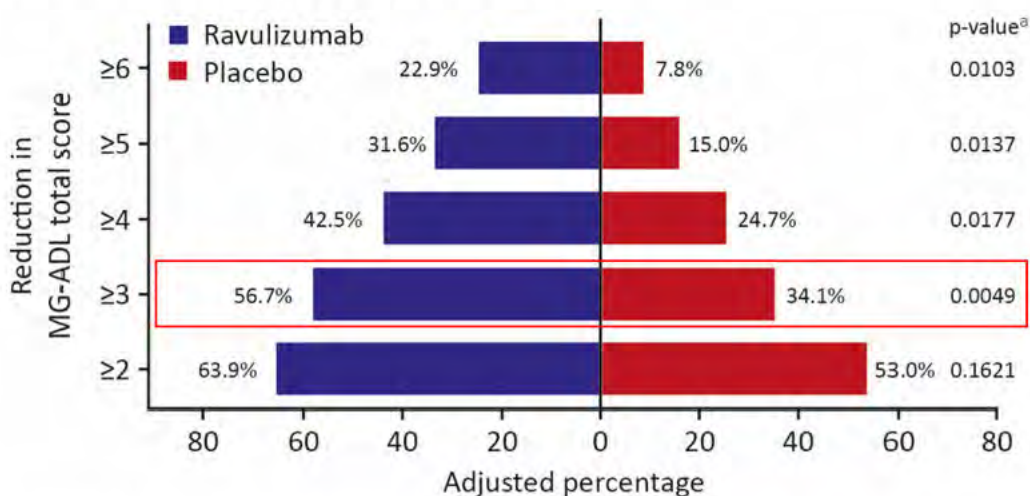
Na podstawie ww. wyników można wskazać, że statystycznie istotną poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej zaobserwowano już po 1 tygodniu leczenia RAV+SoC ($p < 0,05$); poprawa utrzymywała się, aż do 26. tygodnia ($p < 0,001$). Obliczona przez autorów badania CHAMPION MG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

4.6.1.2. Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL

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

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

Wykres 3. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27] – populacja ogółem (ITT)



^aWartość p dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC

Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC odnotowano znacznie wyższe względem grupy kontrolnej (PLC+SoC) odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 oraz ≥ 6 punktowa poprawa stanu klinicznego w zakresie możliwości wykonywania przez pacjentów codziennych aktywności wg skali MG-ADL.

Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL

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

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

pacjentów z uogólnioną miastenią RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku klinicznej odpowiedzi na leczenie w skali MG-ADL.

Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL

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

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

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

4.6.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG

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

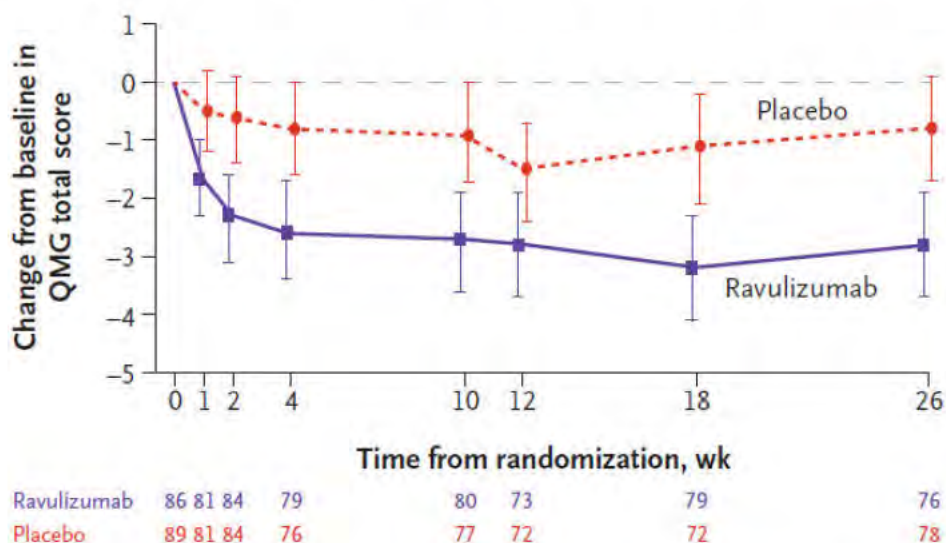
Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzana została przez lekarza. Nasilenie objawów klasyfikowano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak nasilenia (ang. *none*), natomiast 3 (ang. *severe*) wskazują na poważne nasilenie objawów choroby. Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; *minimal clinically important difference*) w skali QMG wynosi 3 punkty.

4.6.2.1. Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG

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

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

Wykres 4. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]



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

4.6.2.2. Odpowiedź na leczenie wg skali QMG

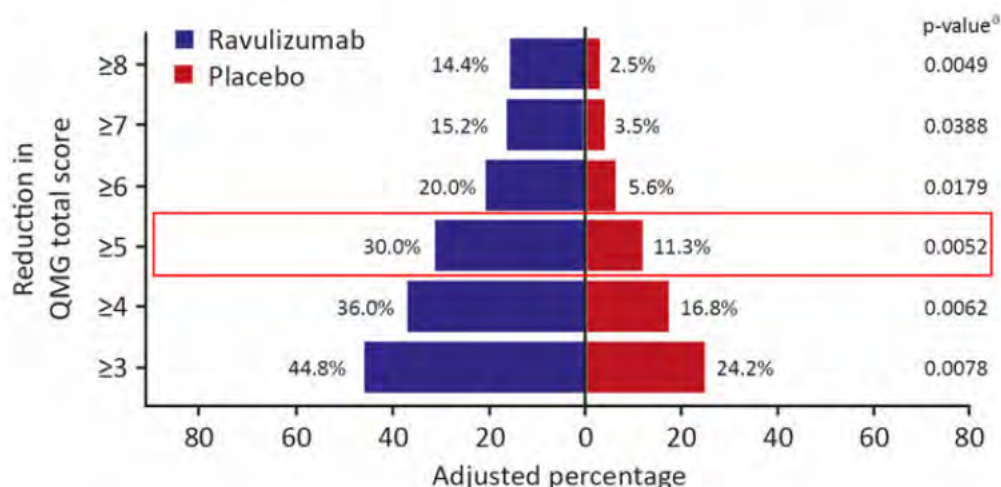
W badaniu *CHAMPION MG* analizowano ilościowe nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG z uwzględnieniem klinicznej odpowiedzi zdefiniowanej jako liczby i odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę (redukcję) o ≥ 5 pkt. wg QMG względem wartości początkowych podczas 26-tygodniowego okresu leczenia.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

4.6.2.3. Ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG

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

Odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg QMG (w tym odpowiedzi klinicznej) podczas 26 tyg. okresu obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali QMG dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]



^aWartość p dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC

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

Odpowiedź kliniczna wg skali QMG

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

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

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

Należy w tym miejscu podkreślić, że za minimalną klinicznie istotną różnicę (MID) w skali QMG uznaje się już zmianę 3-punktową², którą w badaniu uzyskała prawie połowa pacjentów leczonych rawulizumabem (RAV+SoC: 44,8% vs PLC+SoC: 24,2%). Zastosowany zatem w badaniu *CHAMPION MG* próg punktowy uzyskania klinicznej odpowiedzi QMG był bardziej restrykcyjny niż MID wg danych literaturowe (w tym innych RCT).

Pozostałe kategorie odpowiedzi na leczenie wg QMG

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

- **Poprawa ≥3 pkt. wg QMG:** 44,8% vs 24,2% dla RAV+SoC vs PLC+SoC (OR=2,53; 95% CI: 1,33; 4,80; p=0,005). Szansa wystąpienia poprawy o ≥3 pkt. wg QMG jest ponad 2,5-razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PLC+SoC. NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 16), zatem lecząc 5 pacjentów RAV+SoC zamiast PLC+SoC przez 26 tyg. można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poprawy QMG

² Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve* 2014;49:661-665.

o ≥ 3 . Powyższa kategoria odpowiedzi na leczenie (poprawa ≥ 3 pkt. wg QMG) w literaturze jest uznawana za zmianę istotną klinicznie;

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

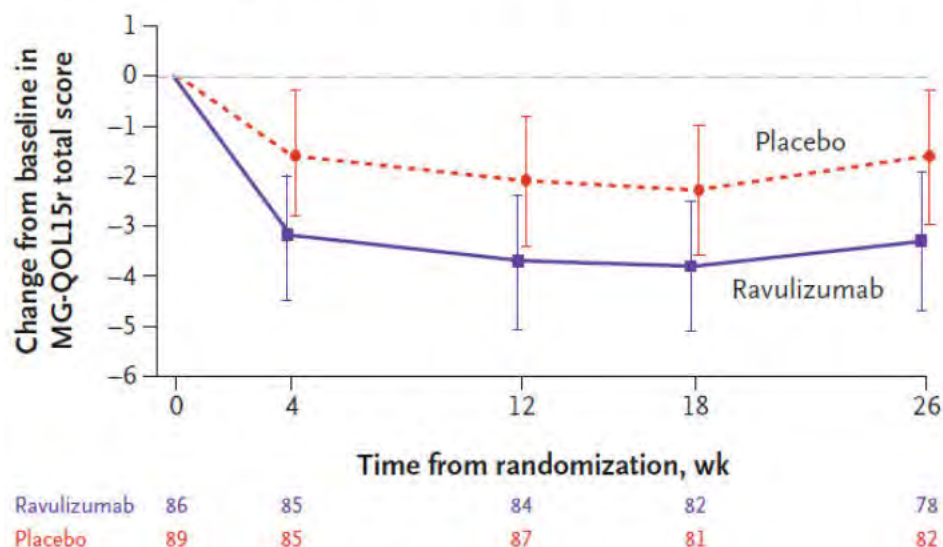
4.6.3. Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL-15r)

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

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

Wyniki punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]



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

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

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

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

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

Tabela 16. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (z wyłączeniem pacjentów, którzy doświadczyli istotnego wpływu Covid-19±) [27]

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

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

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

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

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

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

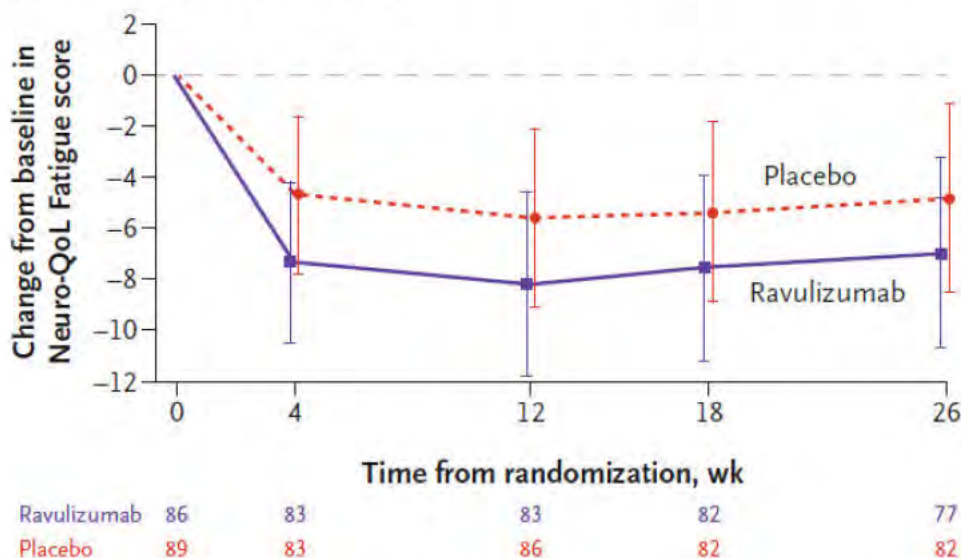
Niniejszy kwestionariusz ocenia wpływ różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w niniejszym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 5 pkt., gdzie 1 pkt. – oznacza „nigdy- brak wpływu”, natomiast wartość 5 pkt.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

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

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

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg kwestionariusza *Neuro-QoL-Fatigue* w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27].



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

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

4.6.5. Pogorszenie stanu klinicznego

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

Punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie:

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

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

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

4.6.6. Przełom miasteniczny

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

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

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

4.6.7. Istotne pogorszenie objawów choroby

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

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

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

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

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

4.6.8. Zastosowanie leczenia ratunkowego

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

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

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

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

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

Ponadto, w publikacji Vu 2023 [28]) przeanalizowano dane pochodzące od 86 pacjentów, którzy otrzymywali rawulizumab przez 26 tygodni (faza RCT) w kontekście ww. uzupełniającego dawkowania RAV w leczeniu podtrzymującym. Dwóch pacjentów w trakcie leczenia podtrzymującego otrzymało PLEX/PP. Obaj otrzymali późniejszą suplementację (w zależności od wagi pacjentów) rawulizumabem w dawce 1800 mg w ciągu 4 godzin po podaniu plazmaferezy.

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

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

Stężenie wolnego białka C5 dopełniacza w surowicy w analizowanych próbkach pobranych przed lub po dodatkowym podaniu rawulizumabu, następującego po zastosowaniu PLEX/PP lub IVIg utrzymywało się poniżej 0,5 µg/ml (tj. utrzymujące się zahamowanie wolnej postaci białka C5 w surowicy krwi).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.6.10. Ocena immunogenności

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

Dane badano przy użyciu zwalidowanego elektrochemiluminescencyjnego testu wiązania ligandu z czułością 80,7 ng/ml i precyzją (współczynnik zmienności) $\leq 16,1\%$. Próbkę z wynikiem pozytywnym w zakresie obecności przeciwciał przeciwlekowych następnie charakteryzowano pod kątem oceny miana ADA i obecności przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralising antibody*, NAb) [28]. Dane dotyczące przedstawione w badaniu *CHAMPION MG* oceny immunogenności przedstawiono w tabeli.

Tabela 17. Ocena immunogenności RAV+SoC (*CHAMPION MG*) [28]

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

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

4.7. Bezpieczeństwo

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

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

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

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

Okres leczenia/obserwacji w rozpatrywanym randomizowanym badaniu klinicznym *CHAMPION MG* wynosił 26 tygodni. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie *EMA 2022* [29], mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25,6 tygodnia. Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) był wysoki i wynosił 96,5% w grupie RAV+SoC vs 94,4% w grupie PLC+SoC.

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

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

Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane dychotomiczne

Punkt końcowy		Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	78 (91)	1,52 (0,59; 3,92) p=0,387	nd
				PLC+SoC	89	77 (87)		
	Związane z leczeniem			RAV+SoC	86	29 (34)	1,00 (0,53; 1,87) p=0,999	nd
				PLC+SoC	89	30 (34)		
	Prowadzące do przerwania leczenia			RAV+SoC	86	2 (2)	0,68 (0,11; 4,19) p=0,680	nd
				PLC+SoC	89	3 (3)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	20 (23)	1,62 (0,76; 3,47) p=0,211	nd
				PLC+SoC	89	14 (16)		
	Związane z leczeniem^			RAV+SoC	86	2 (2)	0,51 (0,09; 2,84) p=0,439	nd
				PLC+SoC	89	4 (4)		
	Przełom miasteniczny			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,492	nd
				PLC+SoC	89	0 (0)		
	Pogorszenie MG			RAV+SoC	86	0 (0)	0,14 (0,01; 2,81) p=0,199	nd
				PLC+SoC	89	3 (3)		
	Zgony			RAV+SoC	86	2 (2)**	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd
				PLC+SoC	89	0 (0)		
Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE	AEs 1. stopnia	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	65 (76)	1,08 (0,54; 2,14) p=0,828	nd
				PLC+SoC	89	66 (74)		
	AEs 2. stopnia			RAV+SoC	86	39 (45)	1,63 (0,89; 3,01) p=0,116	nd
				PLC+SoC	89	30 (34)		
	AEs 3. stopnia			RAV+SoC	86	19 (22)	1,52 (0,71; 3,26) p=0,284	nd
				PLC+SoC	89	14 (16)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
AEs 4. stopnia			RAV+SoC	86	4 (5)	4,29 (0,47; 39,21) p=0,197	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
			RAV+SoC	86	2 (2)	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
AEs 5. stopnia			RAV+SoC	86	16 (19)	0,66 (0,32; 1,35) p=0,252	nd
			PLC+SoC	89	23 (26)		
			RAV+SoC	86	13 (15)	1,26 (0,53; 3,00) p=0,597	nd
			PLC+SoC	89	11 (12)		
AEs występujące u ≥5% pacjentów	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	9 (10)	1,04 (0,39; 2,76) p=0,939	nd
			PLC+SoC	89	9 (10)		
			RAV+SoC	86	8 (9,3)	2,94 (0,75; 11,48) p=0,121	nd
			PLC+SoC	89	3 (3,4)		
			RAV+SoC	86	7 (8,1)	1,49 (0,45; 4,88) p=0,512	nd
			PLC+SoC	89	5 (5,6)		
			RAV+SoC	86	6 (7,0)	0,88 (0,28; 2,73) p=0,823	nd
			PLC+SoC	89	7 (7,9)		
			RAV+SoC	86	6 (7,0)	1,04 (0,32; 3,35) p=0,951	nd
			PLC+SoC	89	6 (6,7)		
			RAV+SoC	86	5 (5,8)	1,31 (0,34; 5,06) p=0,694	nd
			PLC+SoC	89	4 (4,5)		
			RAV+SoC	86	5 (5,8)	1,77 (0,41; 7,64) p=0,445	nd
			PLC+SoC	89	3 (3,4)		
			RAV+SoC	86	5 (5,8)	11,86 (0,66; 213,08)	nd
			PLC+SoC	89	3 (3,4)		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
Zapalenie nosogardzieli	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,093	nd	
			RAV+SoC	86	3 (3,5)	0,61 (0,14; 2,62)		
			PLC+SoC	89	5 (5,6)	p=0,504	nd	
			RAV+SoC	86	1 (1,2)	0,20 (0,02; 1,73)		
			PLC+SoC	89	5 (5,6)	p=0,143	nd	
			RAV+SoC	86	0 (0)	0,09 (0,01; 1,64)		
			PLC+SoC	89	5 (5,6)	p=0,103	nd	
Reakcja związana z infuzją								
Poszczególne AEs ≥3 stopnia (TEAE)			Ogółem	RAV+SoC	86	16 (19)	1,22 (0,56; 2,69)	nd
				PLC+SoC	89	14 (16)	p=0,614	
			Kardiomiopatia zastoinowa	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd
				PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,492	
			Odwarstwienie siatkówki	RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd
				PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,505	
	Obrzęk powiek	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd		
		PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,492			
	Pogorszenie ostrości widzenia	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd		
		PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,492			
	Dysfagia	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd		
		PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,492			
	Zapalenie jelit	RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd		
		PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,505			
	Nudności	RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd		
		PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,492			

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Astenia			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Niesercowy ból w klatce piersiowej			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
COVID-19			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)			RAV+SoC	86	1 (1)	1,04 (0,06; 16,82) p=0,981	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Zapalenie uchyłków			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Gangrena			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Półpasiec			RAV+SoC	86	1 (1)	1,04 (0,06; 16,82) p=0,981	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)		
Zainfekowane owrzodzenie skóry			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Infekcja (zakażenie) RSV			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06); p=0492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
Sepsa			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
gornkowcowa	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	PLC+SoC	89	0 (0)	p=0492	
			RAV+SoC	86	2 (2)	2,10 (0,19; 23,54)	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,549	
			RAV+SoC	86	1 (1)	0,51 (0,05; 5,75)	nd
			PLC+SoC	89	2 (2)	p=0,587	
			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,505	
			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0492	
			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0492	
			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd
			PLC+SoC	89	1 (1)	p=0,505	
			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0492	
			RAV+SoC	86	1 (1)	3,07 (0,13; 75,06);	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0492	
Utrata pacjentów z badania	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	RAV+SoC	86	7 (8,1)	1,23 (0,40; 3,81)	nd
			PLC+SoC	89	6 (6,7)	p=0,725	
			RAV+SoC	86	2 (2,3)	5,19 (0,25; 107,47)	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)	p=0,287	
			RAV+SoC	86	2 (2,3)	2,10 (0,19; 23,54)	nd
			PLC+SoC	89	1 (1,1)	p=0,549	

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Punkt czasowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Brak compliance			RAV+SoC	86	1 (1,2)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
			RAV+SoC	86	1 (1,2)	0,51 (0,05; 5,75) p=0,587	nd
			PLC+SoC	89	2 (2,2)		
			RAV+SoC	86	1 (1,2)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,492	nd
			PLC+SoC	89	0 (0)		
			RAV+SoC	86	0 (0)	0,20 (0,01; 4,28) p=0,302	nd
			PLC+SoC	89	2 (2,2)		
Inne			RAV+SoC	86	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45) p=0,505	nd
			PLC+SoC	89	1 (1,1)		
Hospitalizacja	CHAMPION MG (EMA 2022 [29])	26 tyg.	RAV+SoC	86	3 (3)	0,42 (0,11; 1,69) p=0,224	nd
			PLC+SoC	89	7 (8)		
			RAV+SoC	86	15 (17)	1,36 (0,59; 3,09); p=0,470	nd
			PLC+SoC	89	12 (13)		

*Oszacowanie na podstawie dostępnych danych; ** Żaden ze zgonów nie został uznany przez badacza za związany z zastosowaną interwencją; jeden zgon był spowodowany Covid-19, a jeden był spowodowany krwotokiem mózgowym; *w grupie RAV+SoC: 1 pacjent → pogorszenie stanu klinicznego – problemy z połykaniem i 1 pacjent → ropne zapalenie ścięgna, a w grupie PLC+SoC: 1 pacjent → reakcja związana z infuzją, 1 pacjent → półpasiec, 1 pacjent → zapalenie tkanki łącznej nogi, 1 pacjent → zapalenie tkanki łącznej stopy. Wszystkie SAEs uznane jako związane z leczeniem zostały wylęczone w trakcie trwania badania

4.7.1. Zgony

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

4.7.2. Utrata pacjentów z badania

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

4.7.3. Zdarzenia niepożądane

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

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

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

4.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

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

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

4.7.5. Hospitalizacje

W oparciu o dane przedstawione w raporcie EMA 2022 [29] należy wskazać, iż w grupie ocenianej interwencji niższy odsetek pacjentów wymagał hospitalizacji w związku z pogorszeniem stanu zdrowia w przebiegu miastonii (3%), względem osób leczonych PLC+SoC (8%). Obliczony pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów iloraz szans nie wykazuje jednak istotności statystycznej ($p=0,224$).

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

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

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

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

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

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

Wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT) badania *CHAMPION OLE* zostały przedstawione w postaci publikacji pełnotekstowych Meisel 2023 [37] oraz Habib 2024 [38]. Aktualnie w postaci pełnotekstowej publikacji dostępne są także **wyniki końcowe badania CHAMPION OLE** obejmujące 164-tygodniowy okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT): Vu 2025 [39].

Autorzy publikacji Meisel 2023 [37] oraz Habib 2024 [44] analizowali **długoterminową skuteczność kliniczną** terapii RAV+SoC z uwzględnieniem następujących grup terapeutycznych:

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

Wyniki końcowe dot. długoterminowej skuteczności dot. MG-ADL oraz QMG przedstawione w publikacji Vu 2025 uwzględniały wskazane powyżej grupy (RAV+SoC → RAV+SoC vs PLC+SoC → RAV+SoC) dla 164 tyg. okresu obserwacji: 26 tyg. RCT + 138 tyg. OLE.

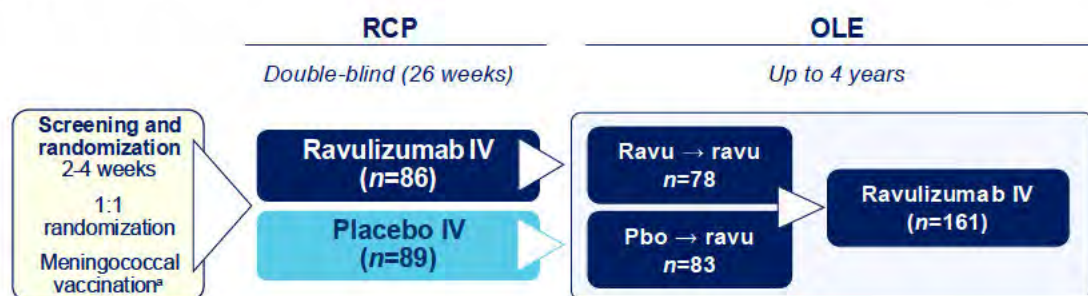
Wyniki dotyczące **bezpieczeństwa terapii** przedstawione w publikacji Meisel 2023 [37] uwzględniały:

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

Natomiast, wyniki końcowe dot. długoterminowej oceny bezpieczeństwa przedstawione w publikacji Vu 2025 [39] uwzględniały dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę rawulizumabu w fazie RCP lub OLE (N=169 pts.) w 164-tyg. okresie obserwacji. [REDAKTOWANE]

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat badania *CHAMPION OLE*.

Wykres 8. Schemat badania CHAMPION OLE [39]



5.2. Charakterystyka populacji

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

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

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

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

Analizowane grupy chorych są zbliżone po względem klasyfikacji nasilenia objawów choroby wg kryteriów Amerykańskiej Fundacji Miastonii (MGFA), średniej wyjściowej liczby punktów w skali MG-ADL oceniającej możliwości wykonywania codziennych aktywności przez pacjentów (9,2 pkt. vs 8,9 pkt.). Porównywane grupy terapeutyczne są również zbliżone pod względem średniej wyjściowej liczby punktów w skali QMG oceniającej nasilenie klinicznych objawów miastonii (14,8 pkt. vs 14,3 pkt.). Szczegóły dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w fazie *extension* przedstawiono w załączniku (Tabela 58).

5.3. Charakterystyka interwencji

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

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

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

Wstępne wyniki (dla 60 tyg.) uwzględnione w publikacji Meisel 2023 [37] dotyczą:

- Mediany okresu obserwacji (*follow-up*) wynoszącej 442 dni (zakres: 243; 466) w ramieniu RAV+SoC→RAV+SoC oraz 442 dni (zakres: 269; 461 dni) w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.
- Mediany długości terapii rawulizumabem wynoszącej 421 dni (zakres: 14-442 dni) w ramieniu RAV+SoC→RAV+SoC oraz 239 dni (zakres: 63-258 dni) w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.

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

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

5.4. Skuteczność kliniczna (faza *extension*)

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

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

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

- Ocena czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL:
 - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień),
 - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 3 punkty w łącznej punktacji skali MG-ADL (redukcja o ≥ 3 pkt.) w 60. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*),
 - ✓ Mediana czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL.
- Ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w ilościowej skali QMG:
 - ✓ Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień),
 - ✓ Odpowiedź kliniczna wg skali QMG zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 5 punkty w łącznej punktacji skali QMG (redukcja o ≥ 5 pkt.) w 60. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*),
 - ✓ Mediana czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej wg QMG.
- Ocena jakości życia przedstawiona jako średnia zmiana liczby punktów w 60. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień) przy użyciu następujących kwestionariuszy:

- ✓ 15-punktowego zrewidowanego kwestionariusza MG-QoL 15r (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*),
- ✓ *Neuro-QoL-Fatigue* w zakresie objawów neurologicznych – zmęczenie (ang. *Neurological Quality of Life Fatigue*).
- Ocena pogorszenia stanu klinicznego i zastosowania leczenia ratunkowego, zdefiniowane jako liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano:
 - ✓ Pogorszenie stanu klinicznego ogółem,
 - ✓ Przełom miasteniczny,
 - ✓ Istotne pogorszenie objawów choroby (ang. *significant symptomatic worsening*),
 - ✓ Zastosowanie leczenia ratunkowego w sytuacji zagrożenia życia,
 - ✓ Zastosowanie terapii immunosupresyjnej.

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

- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL oraz QMG w 164. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień),
- Odpowiedź wg skali MG-ADL zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o ≥ 2 punkty lub ≥ 3 punkty w łącznej punktacji skali MG-ADL w 164. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*),
- Odpowiedź kliniczna wg skali QMG zdefiniowana jako odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę o co najmniej 5 punkty w łącznej punktacji skali QMG (redukcja o ≥ 5 pkt.) w 164. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (RCP *baseline*),
- Ocena jakości życia przedstawiona jako średnia zmiana liczby punktów w 164. tyg. względem wartości wyjściowych badania (0 tydzień; RCP *baseline*) oraz względem początku fazy OLE (26 tydzień) przy użyciu następujących kwestionariuszy: 15-punktowego zrewidowanego kwestionariusza MG-QoL 15r, oraz *Neuro-QoL-Fatigue* w zakresie objawów neurologicznych – zmęczenie,
- Ocena pogorszenia stanu klinicznego,
- Zastosowanie terapii immunosupresyjnej (% pacjentów stosujących: GKS ogółem, GKS w zmniejszonej dawce; średnia dzienna dawka przyjmowanych GKS w czasie OLE).

W publikacji pełnotekstowej *Habib 2024* [38] przeprowadzono analizę post hoc dotyczącą oceny wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie rawulizumabem, a także wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas wystąpienia odpowiedzi na leczenie: wczesna odpowiedź oraz późna odpowiedź. Odpowiedź analizowano na podstawie redukcji o ≥ 2 i ≥ 3 punkty (minimalne klinicznie istotne różnice) w skali MG-ADL oraz redukcji o ≥ 3 i ≥ 5 punktów w całkowitym wyniku QMG. Analiza wskazanych podgrup pacjentów nie stanowi przedmiotu niniejszej oceny, a tym samym odstąpiono od jej przedstawienia.

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

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

Wyniki skuteczności dla 60-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 19. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [37]

Punkt końcowy	RAV+SoC→RAV+SoC; N=78*		PLC+SoC→RAV+SoC; N=83*	
	Średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)^			
	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26 tydzień)
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL ogółem	-4,0 (-4,8; -3,1) p<0,0001	-0,3 (-0,9; 0,3) p=0,3095	-3,3 (-4,3; -2,2) p<0,0001	-1,7 (-2,7, -0,8) p=0,0007
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG ogółem	-4,1 (-5,4; -2,9) p<0,0001	-0,9 (-1,9; 0,0) p=0,3095	-3,8 (- 5,1, -2,4) p<0,0001	-3,1 (-4,2, -1,9) p < 0,0001
Ocena jakości życia w miastennii ogółem MG – QoL15r ogółem	-5,0 (- 6,9, -3,1) p<0,0001	-0,8 (-1,8, 0,3) p=0,1562	-5,4 (-7,3, -3,5) p<0,0001	- 3,1 (-4,8, -1,4) p=0,0005
Ocena objawów neurologicznych wg <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>	-10,2 (-15,1, -5,3) p<0,0001	-1,5 (-5,0, 1,9) p=0,3831	-14,0 (- 18,6, -9,4) p<0,0001	-8,0 (-12,3, -3,6) p=0,0005

*Obliczono przez autorów badania CHAMPION OLE; ^Δ Oszacowano metodą najmniejszych kwadratów (LSM; *least squares mean*)

Tabela 20. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane dychotomiczne dla 60-tyg. follow-up [37]

Punkt końcowy	RAV+SoC→RAV+SoC		PLC+SoC→RAV+SoC	
	Liczba pacjentów (%)/liczba zdarzeń			
	Randomizowany okres badania RCP (N=86)	Przedłużony okres badania; OLE (N= 78)	Randomizowany okres badania; RCP (N=89)	Przedłużony okres badania; OLE (N= 83)
Odpowiedź kliniczna wg skali MG-ADL (poprawa o ≥3 pkt. w 60. tyg. względem wartości wyjściowych RCP)				
Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL	-	42 (76,4)	-	25 (43,1)
Odpowiedź kliniczna wg skali QMG (poprawa o ≥5 pkt. w 60. tyg. względem wartości wyjściowych RCP)				
Odpowiedź kliniczna wg QMG	-	25 (49,0)	-	16 (32,7)
Pogorszenie stanu klinicznego ^a				
Pogorszenie stanu klinicznego ogółem	8 (9)/10	8 (10)/10	15 (17)/26	4 (5)/5
▪ Przełom miasteniczny ^b	0,0	2 (3) ^c	1 (1) ^c /1	0/0
▪ Istotne pogorszenie objawów choroby ^d	1 (1)/1	0/0	5 (6) ^e /6	1 (1) ^c /1
▪ Zastosowanie leczenia ratunkowego (zagrożenie życia) ^e	7 (8)/9	6 (8)/7	12 (13)/19	3 (4)/4

^a Kryterium pogorszenia określone zostało w protokole badania; mogło wystąpić ≥ 1 pogorszenie klinicznego stanu zdrowia zgodnie z kryteriami, a pacjenci mogli doświadczyć więcej niż jednego zdarzenia;

^b Pogorszenie stanu zdrowia pacjentów na tyle poważne, że wymaga intubacji, lub uniemożliwia usunięcie rurki intubacyjnej po operacji;

^c Pacjenci wymagali zastosowania terapii ratunkowej;

^d Zdefiniowano jako pogorszenie o 2 lub 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w skali MG-ADL, w którymkolwiek z obszarów skali z wyjątkiem podwójnego widzenia lub opadanie powiek, które w ocenie badacza związane były z istotnym pogorszeniem stanu klinicznego;

^e 3 pacjentów wymagało zastosowania terapii ratunkowej;

^f W opinii badacza brak zastosowania terapii ratunkowej stanowiłoby zagrożenie życia dla pacjentów.

Wyniki skuteczności dla 164-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 21. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy *extension* [OLE]) [39]

Punkt końcowy	RAV+SoC→RAV+SoC; N=78*		PLC+SoC→RAV+SoC; N=83*		
	Średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)^				
	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas RCP (0 tydzień)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas OLE (26 tydzień)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas RCP (0 tydzień)	Po 28 tyg. (tydzień 2. OLE) względem wartości wyjściowej OLE (26 tydzień)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas OLE (26 tydzień)
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL ogółem	-4,0 (-5,3; -2,8) p<0,0001	-0,3 (-1,5; 0,8) p=0,5772	-3,6 (-4,8; -2,3) p<0,0001	-1,8 (-2,6; -1,0); p<0,0001	-2,1 (-3,3; -0,9); p=0,0005
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG ogółem	-4,3 (-6,0; -2,7); p<0,0001	-0,9 (-2,3; 0,6) p=0,2354	-3,8 (- 5,1, -2,4) p<0,0001	-2,2 (- 3,2, -1,2); p<0,0001	-3,0 (-4,6, -1,4); p=0,0003
Ocena jakości życia w miastennii ogółem MG – QoL15r ogółem	Brak danych liczbowych; wyniki przedstawione jedynie w formie graficznej				

*Obliczono przez autorów badania CHAMPION OLE; ^LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); ¥ Oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*). Efekt leczenia podano jako różnicę pomiędzy rawulizumabem i placebo z 95% przedziałami ufności (CI) z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów (LSM)

Tabela 22. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane dychotomiczne dla 164-tyg. follow-up [39]

Punkt końcowy	RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [N=160]**			
	Ogółem, n/N (%)	Osiągnięcie MSE [^]	Ogółem	Osiągnięcie MSE [^]
Odpowiedź wg MG-ADL (w 164. tyg. względem wartości wyjściowych RCP)				
Odpowiedź wg MG-ADL	Poprawa o ≥2 pkt. (MID)		Poprawa o ≥3 pkt.	
	141/160 (88,1%)	59/141 (41,8%)	128/160 (80%)	55/128 (43%)
Odpowiedź wg QMG (w 164. tyg. względem wartości wyjściowych RCP)				
Odpowiedź wg QMG	Poprawa o ≥3 pkt. (MID)		Poprawa o ≥5 pkt.	
	138/160 (86,3%)	-	101/160 (63,1%)	-

*Obliczono przez autorów badania CHAMPION OLE; MSE = minimalna ekspresja objawów (ang. *Minimal symptom expression*) tj. MG-ADL wynoszący 0 lub 1; **Łączna liczba pacjentów wynosząca 160 pts. z grupy RAV+SoC→RAV+SoC (N=86 pts.) oraz PLC+SoC→RAV+SoC (N=74 pts), u których została przeprowadzona ocena MG-ADL; Analiza nie obejmuje pacjentów, którzy otrzymali placebo i mieli MSE podczas fazy RCP.

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

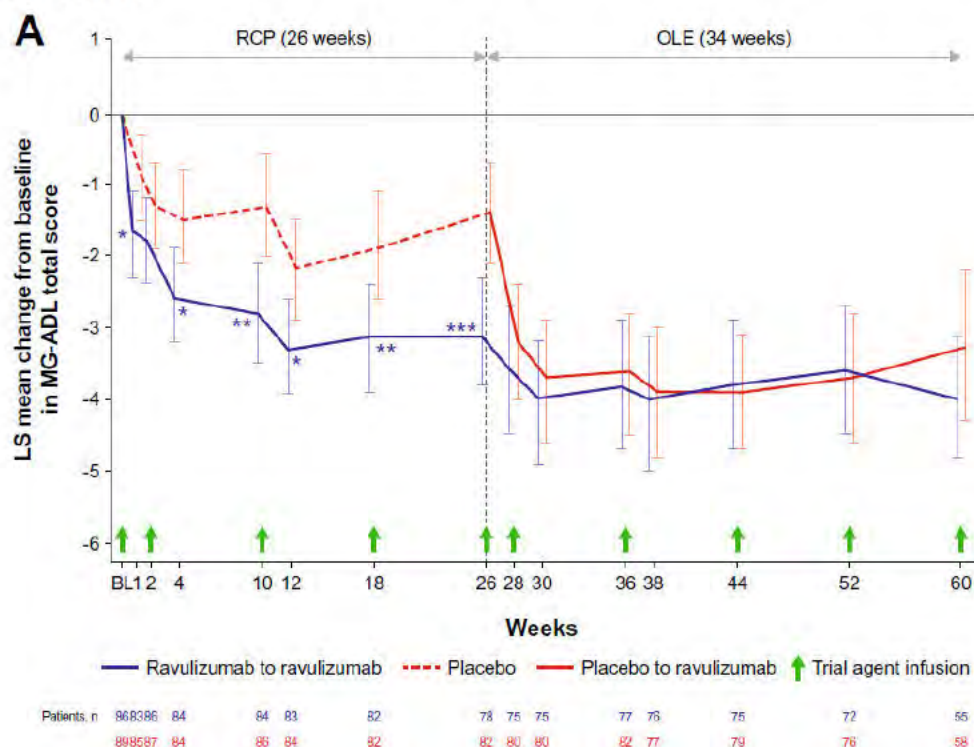
W ramach długoterminowej oceny skuteczności klinicznej terapii zawierającej rawulizumab analizowano wpływ choroby na czynności dnia codziennego pacjentów wg skali MG-ADL. Niniejsza skala uwzględnia 8 obszarów dotyczących codziennego funkcjonowania pacjentów takich jak: mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie,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

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

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

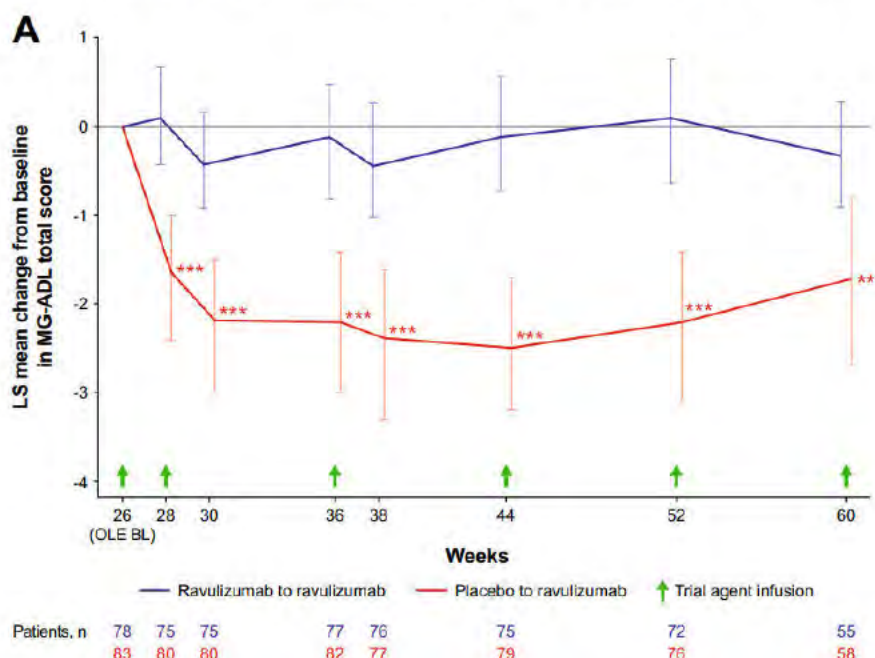
Wyniki długoterminowej oceny skuteczności dla RAV+SoC→RAV+SoC wskazują na **istotną statystycznie redukcję** w łącznej liczbie punktów w skali MG-ADL po 60. tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowych podczas okresu RCP (tydzień 0). A zatem, w grupie rawulizumabu obserwowano poprawę stanu zdrowia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

Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

Wykres 10. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy extension OLE (tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

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

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

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

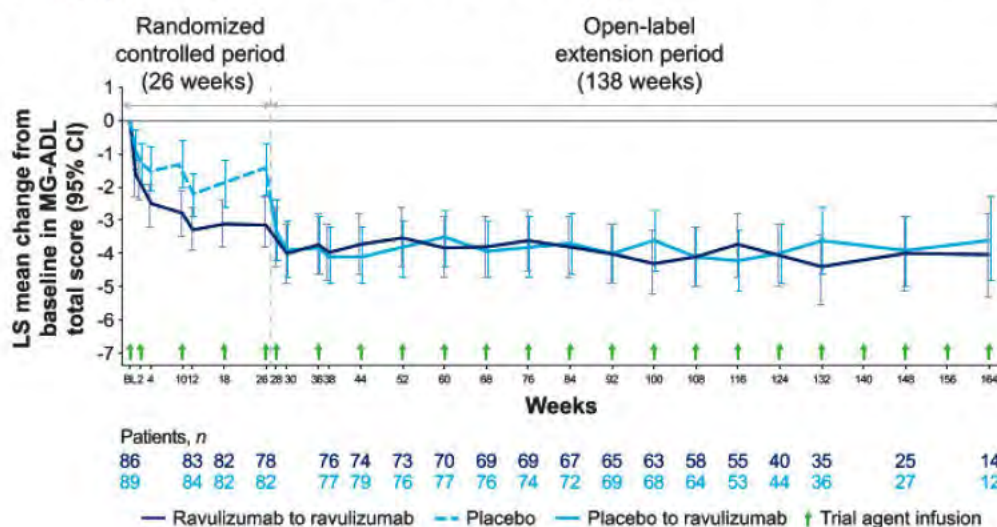
5.4.1.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up

Końcowe wyniki długoterminowej oceny skuteczności dla RAV+SoC→RAV+SoC wskazują na istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów w skali MG-ADL po 164. tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowych podczas okresu RCP (tydzień 0). Dla 164. tygodnia uzyskana średnia zmiana najmniejszych

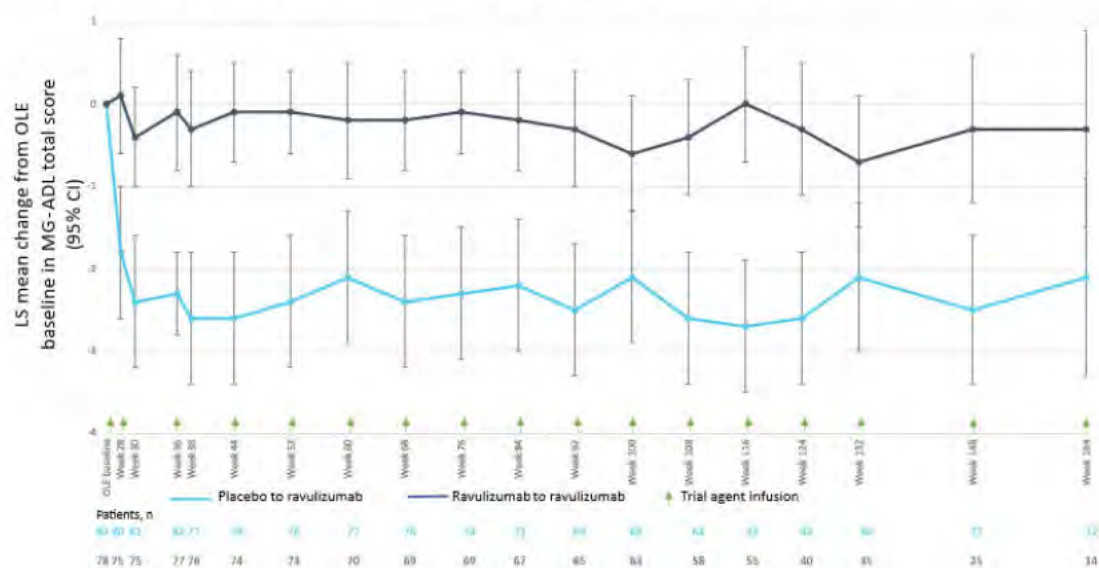
kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej RCP wynosiła **-4,0 (95% CI: -5,3; -2,8); $p < 0,0001$** (utrzymany wynik z 60. tyg. *follow-up*). A zatem, w grupie rawulizumabu obserwowano poprawę stanu zdrowia pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego. Uzyskana redukcja liczby punktów w skali MG-ADL jest **istotna klinicznie**. Poprawa wg MG-ADL zaobserwowana u pacjentów leczonych rawulizumabem podczas randomizowanej fazy badania została **utrzymana** w ciągu następnych 138. tygodni obserwacji fazy *extension*.

Wyniki końcowe przedłużonej fazy badania *CHAMPION OLE* wskazują ponadto, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem **istotnej statystycznie poprawy ($p < 0,0001$)** w zakresie czynności życia codziennego wg MG-ADL po 164 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej okresu RCP (LSM=-3,6; 95% CI: -4,8; -2,4) – wyniki istotny klinicznie, jak również względem wartości wyjściowej OLE (LSM=-2,1 (95% CI: -3,3; -0,9). Podsumowując, u pacjentów z grupy PLC, którzy w fazie *extension* przeszli na leczenie RAV odnotowano szybką poprawę w zakresie całkowitego wyniku skali MG-ADL (już po 2 tyg. fazy OLE), która utrzymywała się przez 138 tygodni. Uzyskany wynik wskazuje ponadto na jego istotność kliniczną.

Wykres 11. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg MG-ADL w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



Wykres 12. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy *extension* OLE (tydzień 26) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



Ponadto, dla 164. tyg. badania odpowiedź kliniczna wg MG-ADL definiowana jako poprawa o ≥ 3 pkt. została zaobserwowana u 80% pacjentów leczonych RAV+SoC→RAV+SoC lub PLC+SoC→RAV+SoC (128/160 pts.), z czego u 43% pacjentów (55/128 pts.) uzyskano MSE tj. minimalną ekspresję objawów (tj. 0 lub 1 MG-ADL).

Z kolei, poprawę MG-ADL o ≥ 2 pkt. (tj. minimalna klinicznie różnica, MID) po 164 tyg. okresu leczenia uzyskało 88,1% pacjentów (141/160 pts.) otrzymujących rawulizumab, z czego u 41,8% pacjentów (59/141 pts.) uzyskało MSE.

Mediana procentowego czasu spędzonego w stanie MSE od momentu jego pierwszego osiągnięcia wynosiła 53,4% (zakres: 1,4%, 100,0%): 32 pacjentów (54,2%) utrzymywało MSE przez $>50\%$ pozostałego czasu w badaniu, a 20 pacjentów (33,9%) utrzymywało MSE przez $>75\%$ czasu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Czas utrzymania minimalnej ekspresji objawów (%) po pierwszym osiągnięciu MSE podczas fazy RCP i OLE: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) [39]

	Ravulizumab-ravulizumab ^a (n = 33)	Placebo-ravulizumab ^b (n = 26)	All patients (N = 59)
Mean $\pm$ SD	56.6 $\pm$ 33.6	54.1 $\pm$ 33.6	55.5 $\pm$ 33.3
Median (min, max)	55.1 (1.4, 100.0)	49.9 (7.9, 100.0)	53.4 (1.4, 100.0)
$> 50\%$, n (%)	19 (57.6)	13 (50.0)	32 (54.2)
$> 50\% - 75\%$, n (%)	6 (18.2)	6 (23.1)	12 (20.3)
$> 75\%$, n (%)	13 (39.4)	7 (26.9)	20 (33.9)

Abbreviations: MSE, minimal symptom expression; OLE, open-label extension; RCP, randomized controlled period.

^aPercent of time in MSE from first MSE was calculated as (total cumulative MSE duration/time from first MSE until end of study) $\times$ 100.

^bPlacebo-ravulizumab patients who achieved MSE during the RCP were excluded.

Wśród pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 2 -punktową poprawę MG-ADL względem wartości wyjściowej, ponad $\frac{3}{4}$ pacjentów (71 pts.; 77,2%) utrzymało tę poprawę przez ponad 75% pozostałego czasu w badaniu po pierwszej odpowiedzi. Podobnie, 68 (67,3%) pacjentów, którzy osiągnęli ≥ 3 -punktową poprawę względem wartości wyjściowej, utrzymało ten stan przez ponad 75% pozostałego czasu.

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

5.4.2. Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastении w skali QMG

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

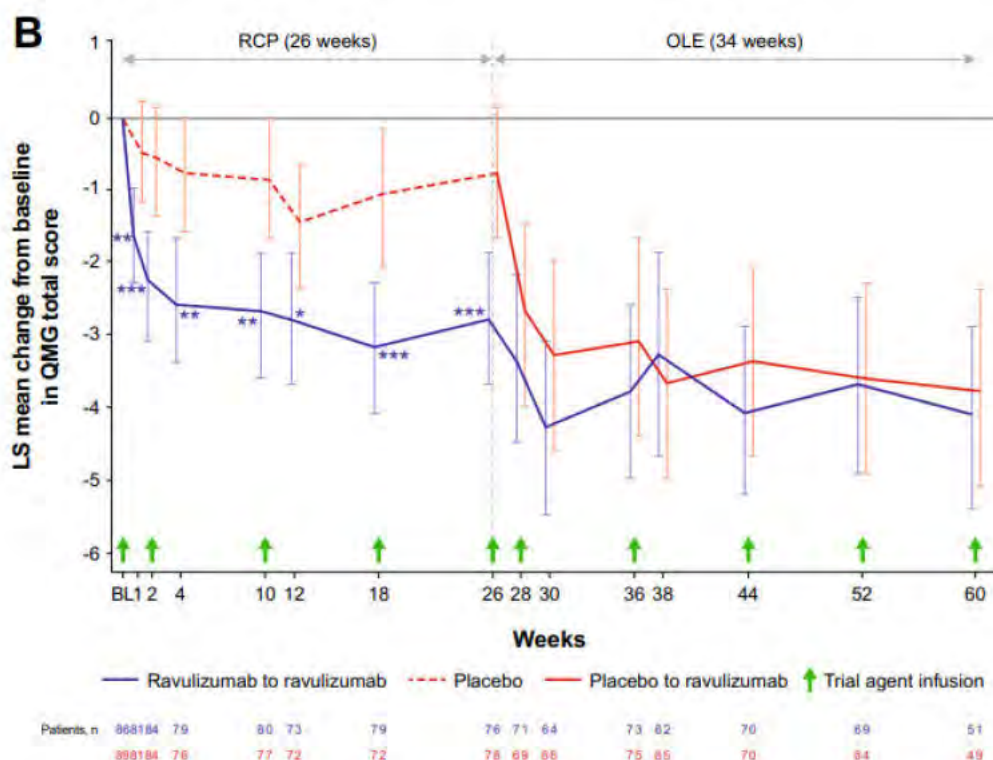
5.4.2.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up

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

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

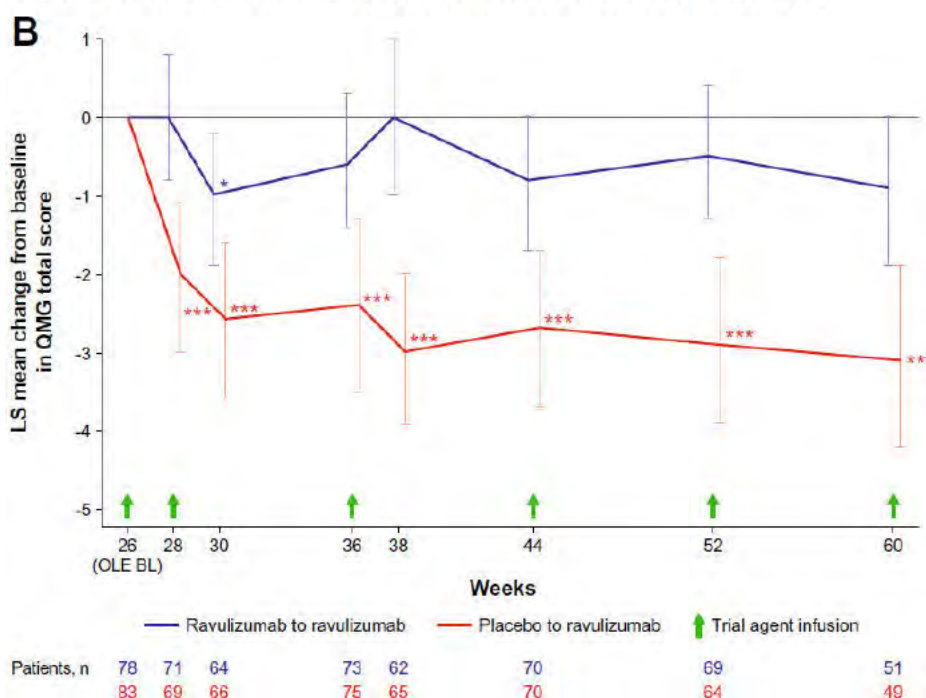
leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej zarówno na początku badania okresu RCP (MD=-3,8; 95% CI: -5,1; -2,4), jak również względem wartości wyjściowej okresu OLE (MD=-3,1; 95% CI: -4,2; -1,9). Uzyskane wyniki są istotne klinicznie oraz korzystne dla wnioskowanej populacji pacjentów z uogólnioną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

Wykres 13. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

Wykres 14. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy *extension* (OLE; tydzień 26-60) dla porównania RAV+SoC → RAV+SoC vs PLC+SoC → RAV+SoC [37]



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

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

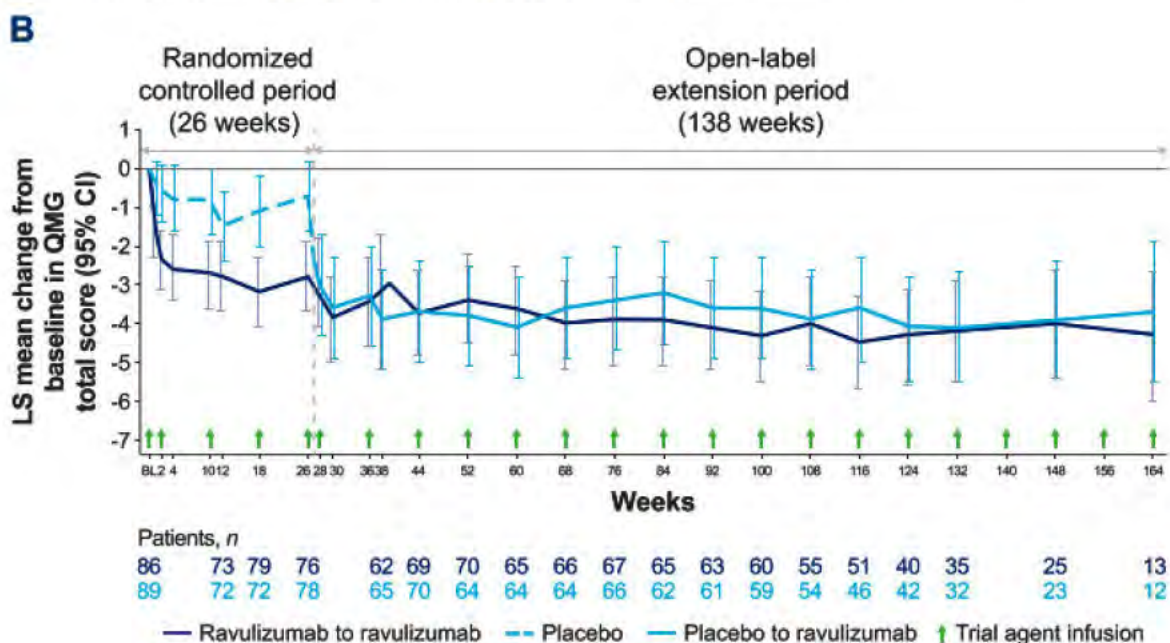
Ponadto, w 60. tyg. zaobserwowano, że odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wg QMG zwiększył się, zarówno w grupie RAV+SoC → RAV+SoC do 49% (podczas fazy RCT wynosił 30%), jak również w grupie PLC+SoC → RAV+SoC do wartości 32,7% (podczas RCT wynosił 11,3%).

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

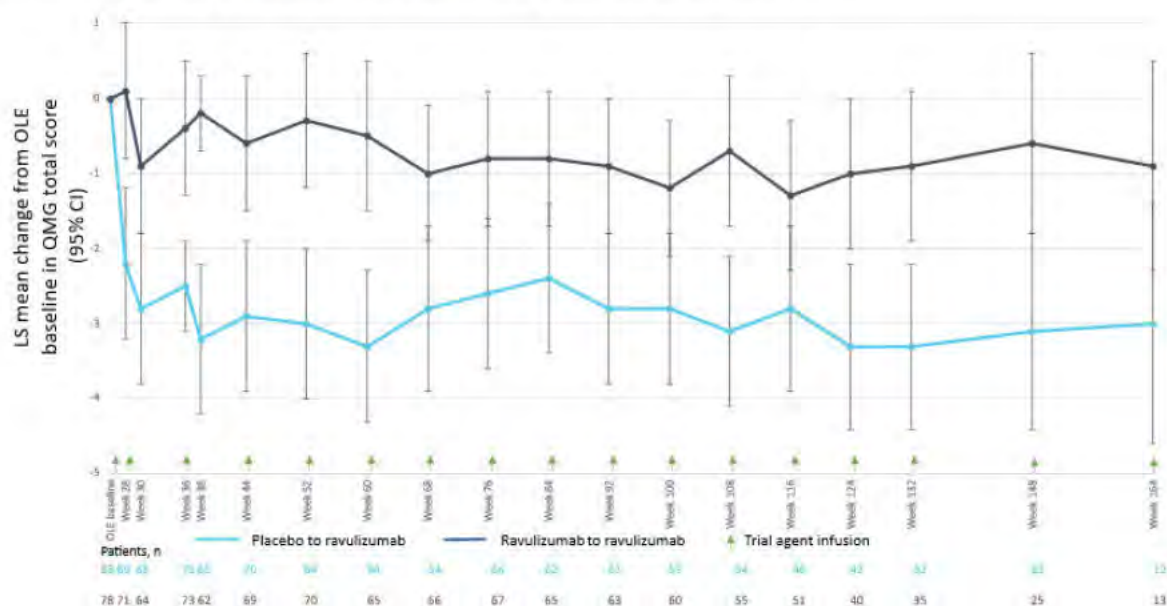
Końcowe wyniki długoterminowej oceny skuteczności dla RAV+SoC → RAV+SoC wskazują na **istotną statystycznie redukcję w łącznej liczbie punktów w skali QMG po 164. tygodniach** leczenia, względem wartości wyjściowych podczas okresu RCP (tydzień 0). Dla 164. tygodnia uzyskana średnia zmiana najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej RCP wynosiła **-4,3 (95% CI: -6,0; -2,7); *p*<0,0001** (podtrzymany wyniki z obserwacji 60-tyg.). Uzyskany wynik wskazuje na **istotną statystycznie oraz klinicznie poprawę** w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby ogółem. Poprawa wg QMG zaobserwowana u pacjentów leczonych rawulizumabem podczas randomizowanej fazy badania została utrzymana w ciągu kolejnych 138. tygodni obserwacji fazy *extension*.

Wyniki końcowe przedłużonej fazy badania *CHAMPION OLE* wskazują ponadto, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg QMG po 164 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej okresu RCP: LSM=-3,7 (95% CI: -5,5; -1,9); *p*<0,0001 oraz OLE: LSM=-3,0 (95% CI: -4,6; -1,4); *p*=0,0003. A zatem, u pacjentów z grupy placebo, którzy w fazie *extension* przeszli na leczenie rawulizumabem odnotowano szybką i trwałą poprawę w skali QMG, która utrzymywała się przez 138 tygodni.

Wykres 15. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg QMG w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



Wykres 16. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy extension OLE (tydzień 26) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



Wyniki końcowe dla 164-tyg. badania dotyczące pacjentów odpowiadających w skali QMG wskazują, że wysokie skumulowane odsetki pacjentów były respondentami do 164. tygodnia w fazie OLE: 138 z 160 (86,3%) osiągnęło poprawę o ≥ 3 punkty (MID), a 101 (63,1%) poprawę o ≥ 5 punktów.

5.4.3. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej

Ponadto, w publikacji *Habib 2024* [38] przedstawiono wyniki czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi według MG-ADL oraz QMG w oparciu o metody *Kaplan-Meiera*. Wyniki przedstawiono dla 60-tygodniowego

okresu obserwacji (RCP + OLE). W przypadku oceny w skali MG-ADL analiza objęła 139 pacjentów leczonych rawulizumabem, natomiast w przypadku oceny QMG analizą objęto 134 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL oraz QMG dla RAV+SoC→RAV+SoC (Habib 2024 [38])

Punkt końcowy		Badania (źródło)	Okres obserwacji	N	Mediana czasu w tygodniach (95% CI)
Czas do pierwszej odpowiedzi MG-ADL	≥2 pkt. poprawa	CHAMPION OLE (Habib 2024 [38])	60 tyg. (RCP + OLE)	139	2,1 (2,1; 2,6)
	≥3 pkt. poprawa (odpowiedź kliniczna)			139	4,1 (2,3; 10,0)
Czas do pierwszej odpowiedzi QMG	≥3 pkt. poprawa (odpowiedź kliniczna)			134	4,1 (2,1; 10,0)
	≥5 pkt. poprawa			134	18,3 (11,0; 33,4)

Na podstawie powyższych danych można wskazać, że mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej, zarówno w ocenie MG-ADL (≥3 pkt. poprawa), jak i QMG (≥3 pkt. poprawa) w analizowanej populacji pacjentów wyniosła około 4 tygodni.

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono również na poniższych wykresie.

Wykres 17. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL i QMG dla 60-tyg. okresu leczenia [38]

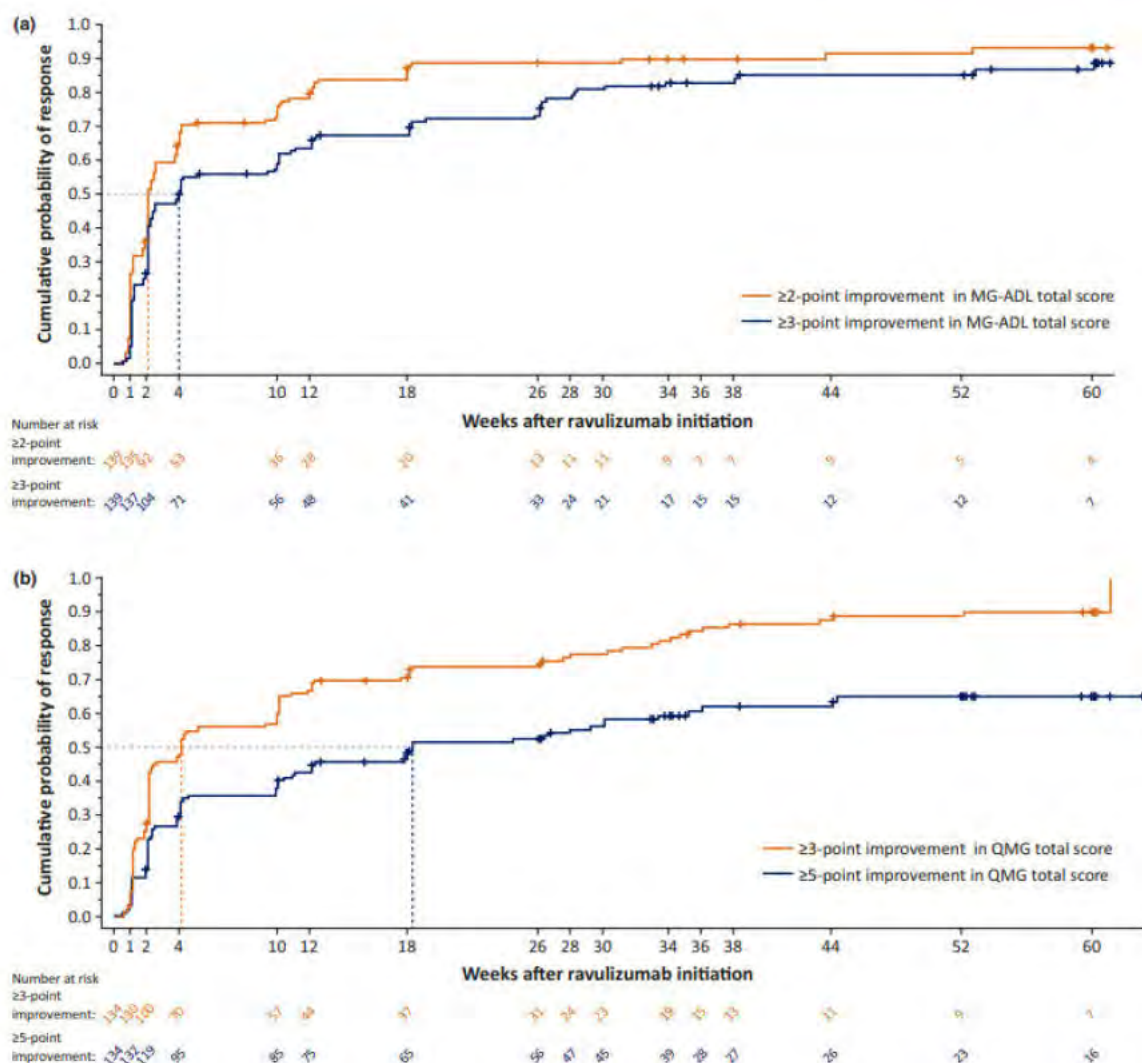


FIGURE 2 Cumulative probability of response to ravulizumab based on (a) reduction in Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score and (b) reduction in Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score. Results from 139 patients with MG-ADL data and 134 patients with QMG data available at cut-off.

Dodatkowo, przedstawiono wskaźniki odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako skumulowane odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (≥ 2 pkt. oraz ≥ 3 pkt. poprawa) oraz QMG (≥ 3 pkt. oraz ≥ 5 pkt. poprawa). Wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 18. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie rawulizumabem wg MG-ADL (≥ 2 pkt. oraz ≥ 3 pkt. poprawa) dla 2, 4, 12, 26 i 60 tyg. (data cut-off) [38]

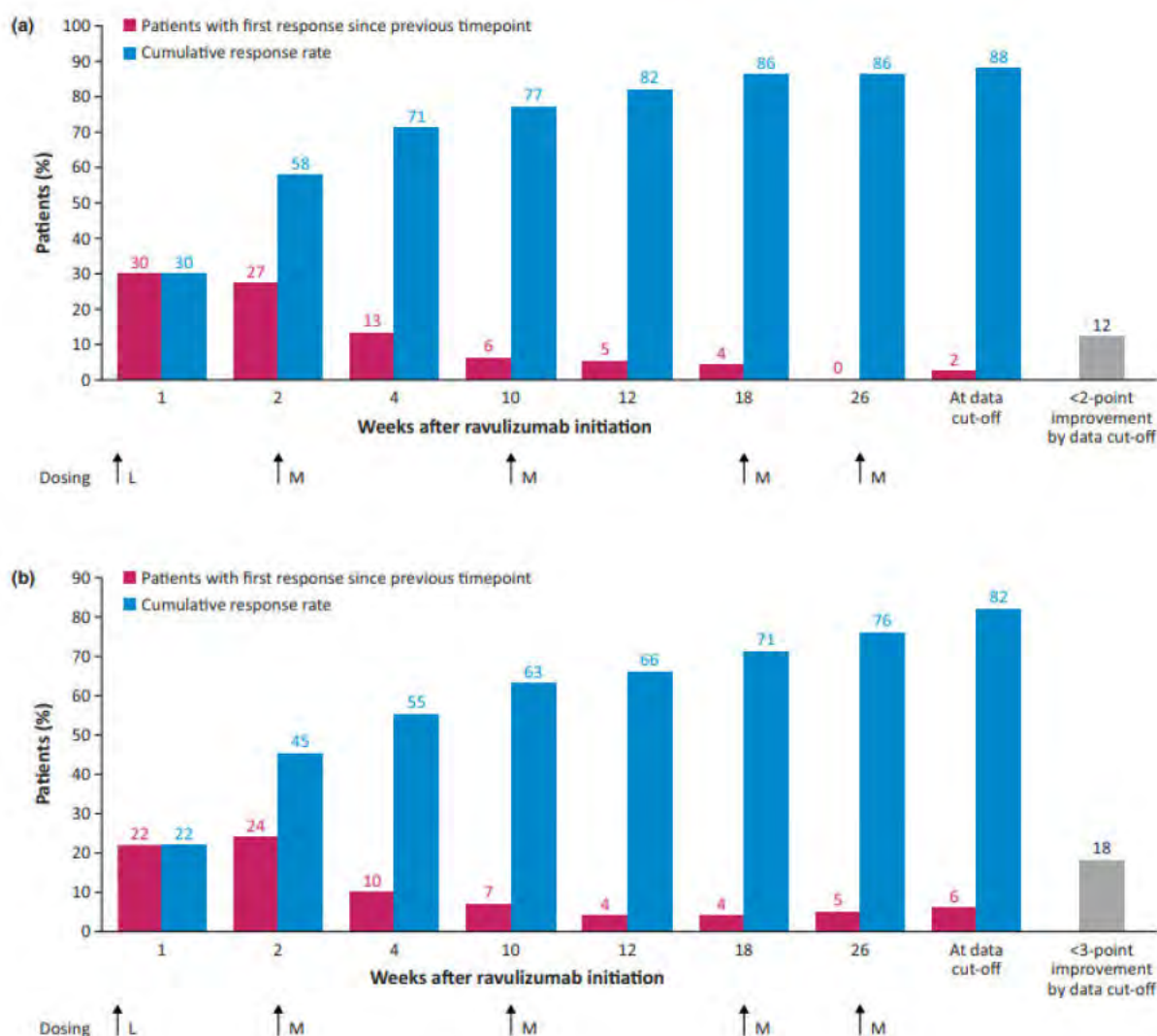


FIGURE 3 Response rates for ravulizumab over time according to (a) a ≥ 2 -point reduction and (b) a ≥ 3 -point reduction in Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living total score. Cumulative data may not sum due to rounding. L, loading dose; M, maintenance dose.

Skumulowany odsetek pacjentów osiągających odpowiedź wg MG-ADL zdefiniowaną jako poprawa o ≥ 2 pkt. wynosił 58%, 71%, 82%, 86% i 88% odpowiednio po 2, 4, 12, 26 i 60 tygodniach. Mediana czasu leczenia rawulizumabem w momencie odcięcia danych wynosiła 54,3 tygodnia (zakres: 12,1–63,1) u pacjentów odpowiadających na leczenie (N=123) oraz 34,2 tygodnia (zakres: 2,0–61,1) u pacjentów, którzy nie osiągnęli progu odpowiedzi definiowanego jako redukcja o 2 punkty w całkowitym wyniku MG-ADL (N=16).

Natomiast skumulowany wskaźnik uzyskania pierwszej odpowiedzi klinicznej w skali MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.) wynosił 45%, 55%, 66%, 76% i 82% odpowiednio po 2, 4, 12, 26 i 60 tygodniach. Powyższe dane wskazują, że pierwsza odpowiedź MG-ADL została osiągnięta przez prawie połowę pacjentów po 2. tygodniach i przez dwie trzecie pacjentów po 12. tygodnia. Mediana czasu leczenia rawulizumabem w momencie odcięcia danych wynosiła 54,5 tygodnia (zakres: 12,1–63,1) u pacjentów odpowiadających na leczenie (N=114) oraz 34,3 tygodnia (zakres: 2,0–61,1) u pacjentów, którzy nie osiągnęli progu odpowiedzi definiowanego jako redukcja o 3 punkty w całkowitym wyniku MG-ADL (N=25).

Wykres 19. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie rawulizumabem wg MG-ADL (≥ 2 pkt. oraz ≥ 3 pkt. poprawa) dla 2, 4, 12, 26 i 60 tyg. (data cut-off) [38]

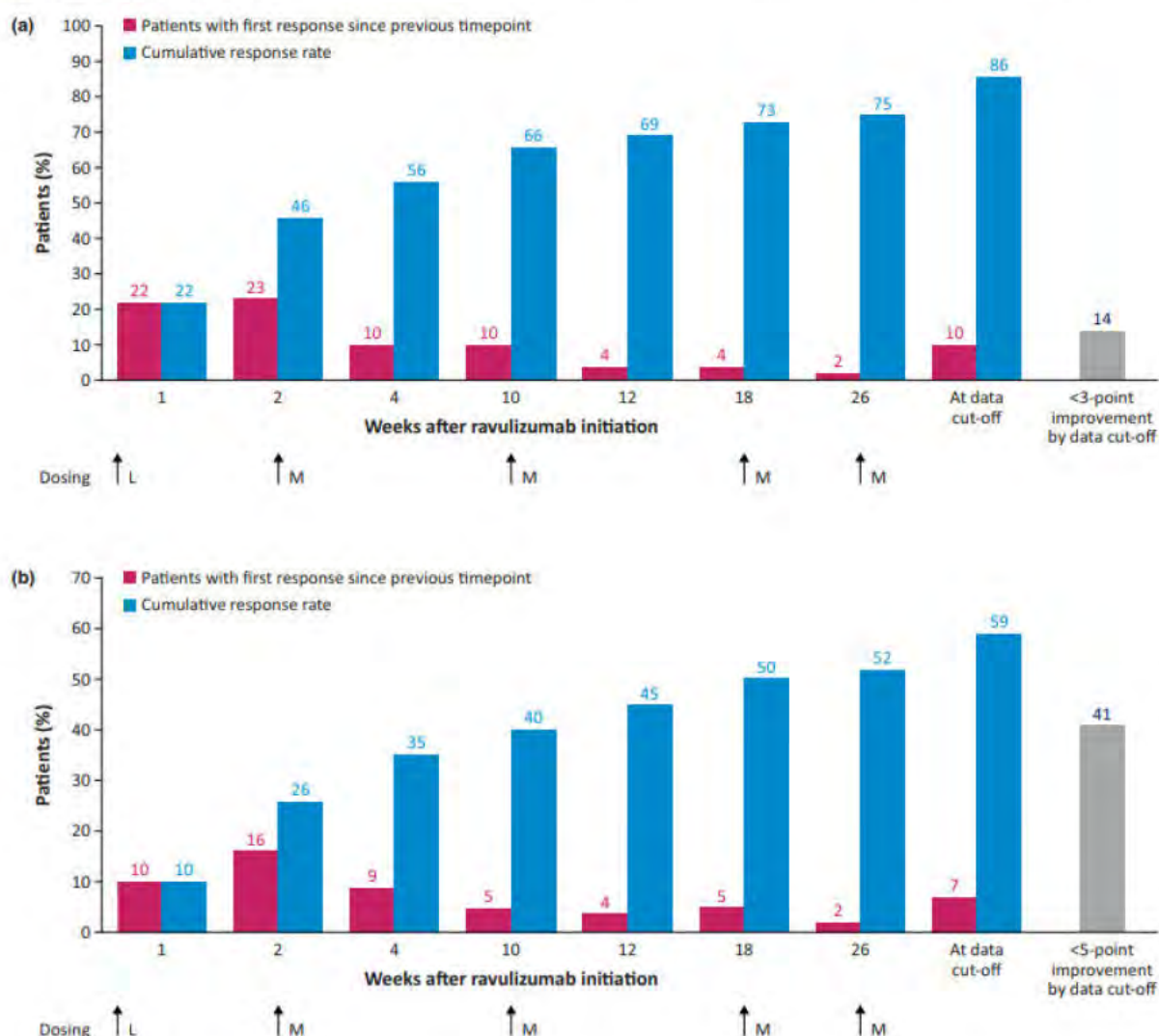


FIGURE 4 Response rates for rawulizumab over time according to (a) a ≥ 3 -point reduction and (b) a ≥ 5 -point reduction in Quantitative Myasthenia Gravis total score. Cumulative data may not sum due to rounding. L, loading dose; M, maintenance dose.

Skumulowany odsetek pacjentów osiągających odpowiedź wg QMG zdefiniowaną jako poprawa o ≥ 3 pkt. wyniósł 46% po 2 tyg., 75% po 12 tyg. oraz 86% po 60 tygodniach. Mediana czasu leczenia rawulizumabem w momencie odcięcia danych wynosiła 54,7 tygodnia (zakres: 9,0–63,1) u pacjentów odpowiadających na leczenie (N=115) oraz 35,1 tygodnia (zakres: 2,0–60,3) u pacjentów, którzy nie osiągnęli progu odpowiedzi definiowanego jako redukcja o 3 punkty w całkowitym wyniku QMG (N=19).

W przypadku poprawy o ≥ 5 pkt. w skali skumulowanego QMG skumulowany odsetek pacjentów wyniósł 26% po 2 tyg., 45% po 12 tyg. oraz 59% po 60 tygodniach. Mediana czasu leczenia rawulizumabem w momencie odcięcia danych wynosiła 59,1 tygodnia (zakres: 21,9–61,1) u pacjentów odpowiadających na leczenie (N=79) oraz 35,1 tygodnia (zakres: 2,0–63,1) u pacjentów, którzy nie osiągnęli progu odpowiedzi definiowanego jako redukcja o 5 punktów w całkowitym wyniku QMG (N=55).

5.4.4. Ocena jakości życia w miastении (MG-QoL-15r)

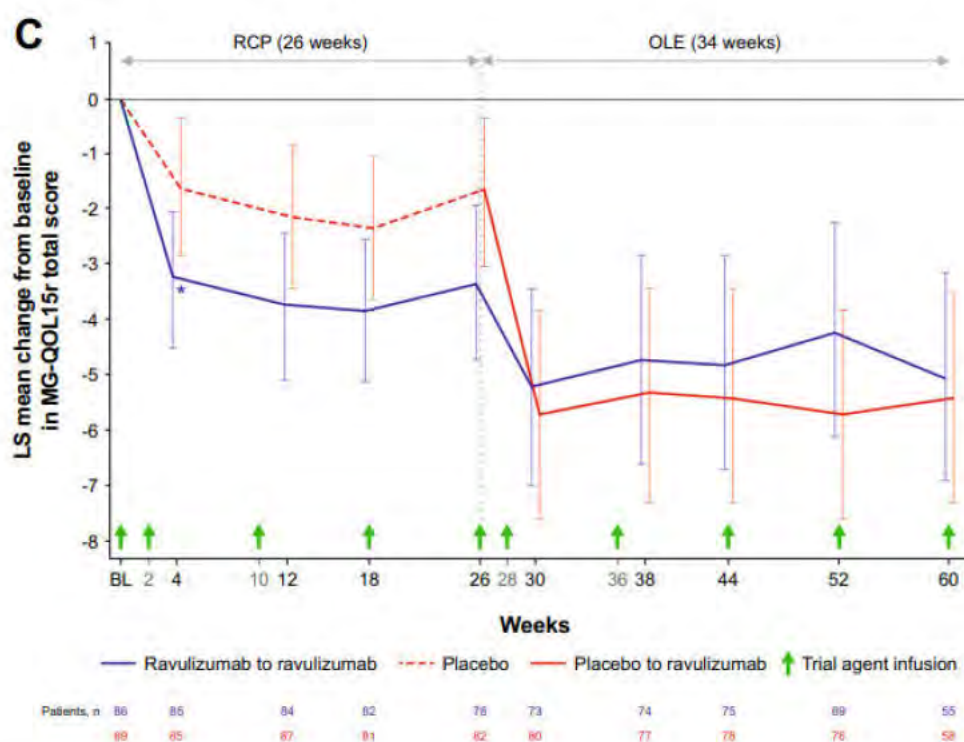
Autorzy badania *CHAMPION OLE* analizowali jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL-15r. Liczba punktów do zdobycia w niniejszym kwestionariuszu wynosi od 0 do 30, gdzie wartość 0 oznacza normalny stan, natomiast redukcja liczby punktów odzwierciedla poprawę jakości życia. Szczegóły przedstawiono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

5.4.4.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up

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

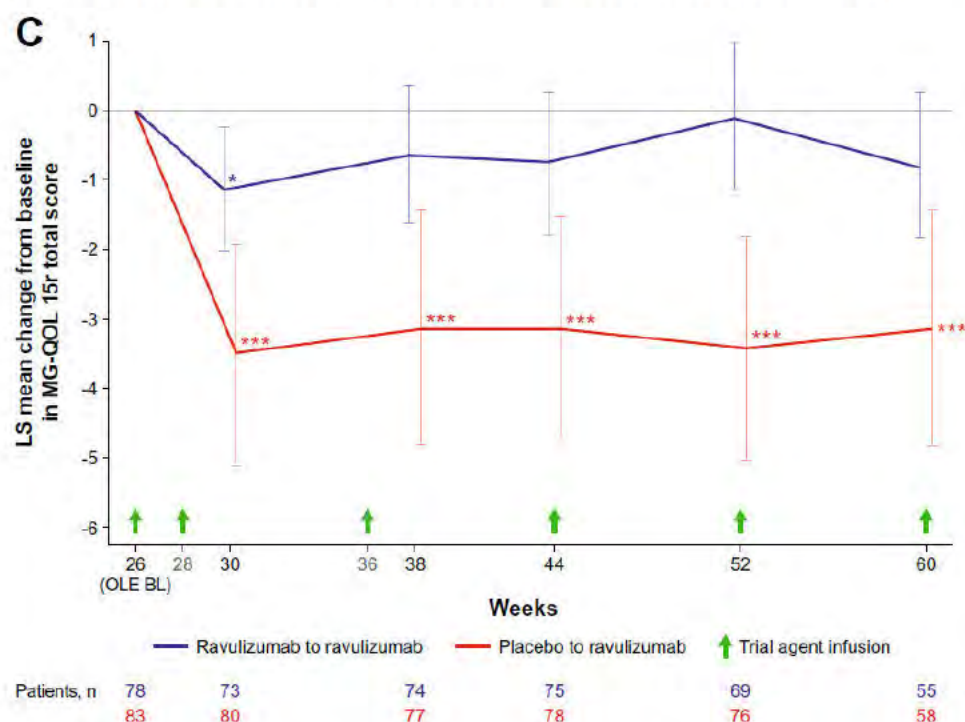
Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 20. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

Wykres 21. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy *extension* (OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

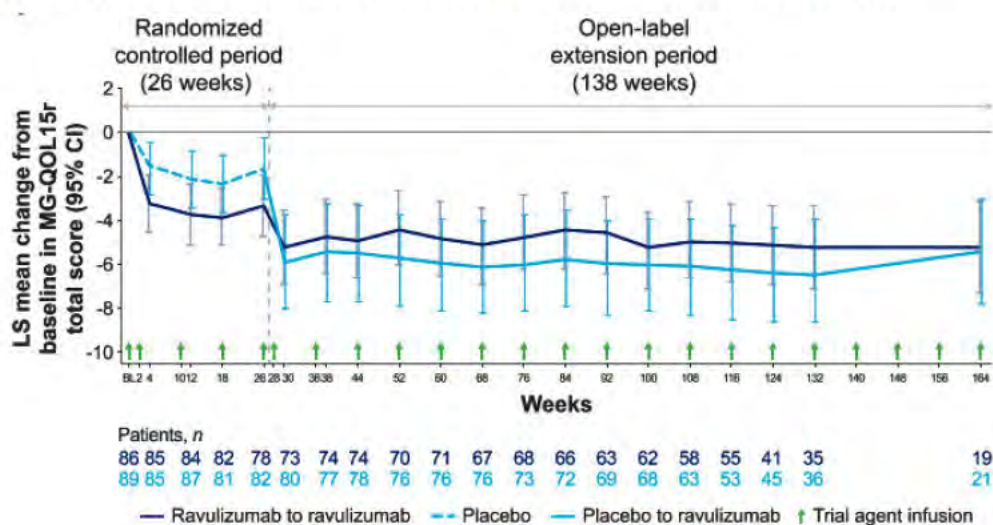
Wyniki badania *CHAMPION OLE* wskazują, że zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie jakości życia pacjentów po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, odnotowanej na początku badania (MD=-5,4; 95% CI: -7,3; -3,5),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

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

5.4.4.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. *follow-up*

Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej wykazała, że terapia RAV+SoC wśród pacjentów z uogólnioną miastenią skutecznie poprawia jakość życia pacjentów wg kwestionariusza Mg-QoL 15r. Uzyskany korzystny efekt terapii RAV+SoC został podtrzymany podczas całego okresu obserwacji. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 22. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



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

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

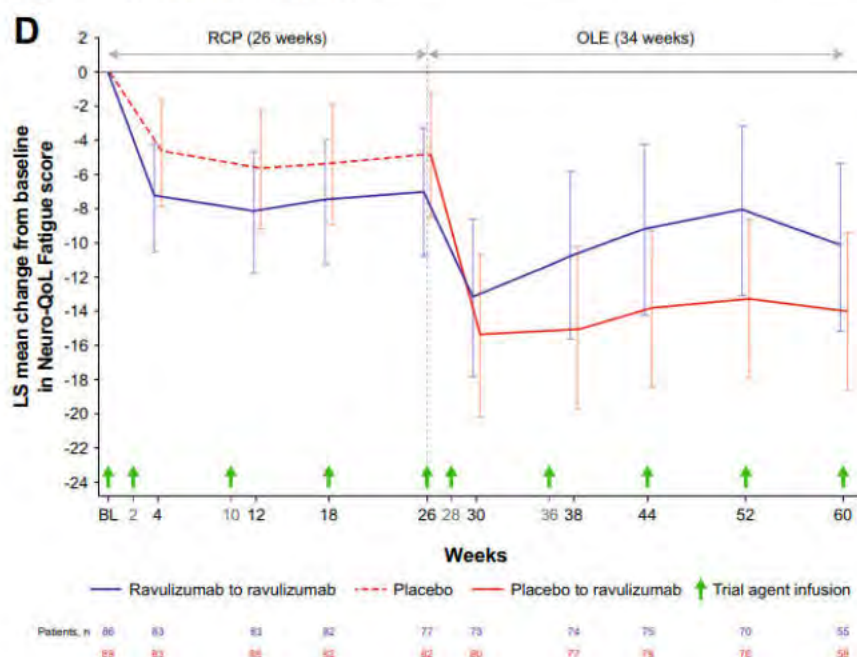
5.4.5.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. *follow-up*

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

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

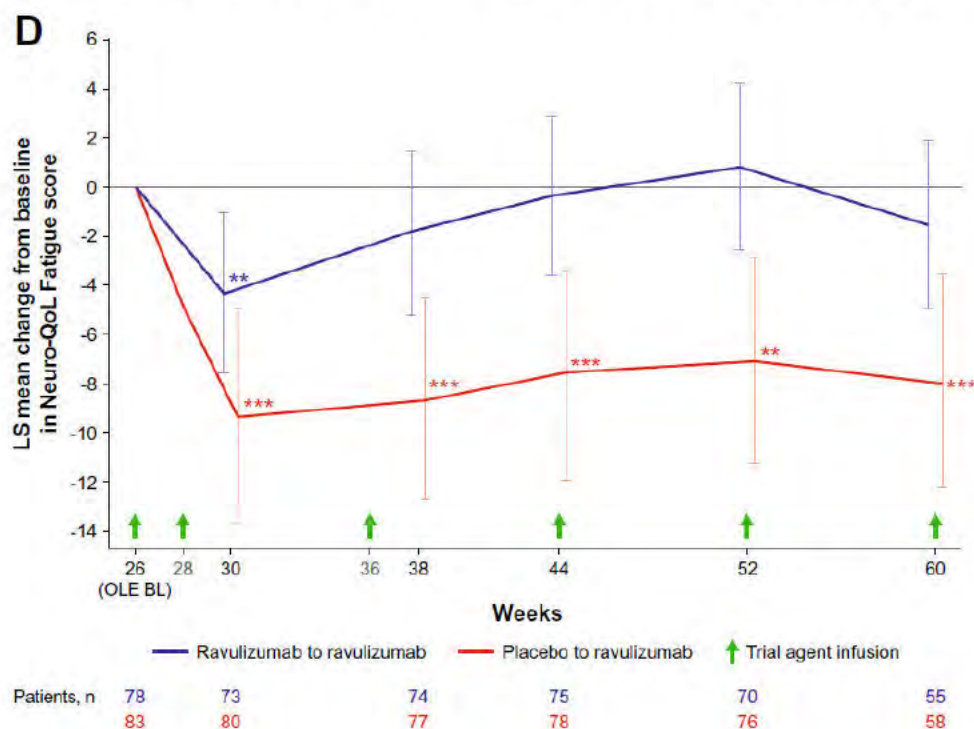
Zmiana sposobu leczenia pacjentów z PLC+SoC na RAV+SoC skutkuje uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy w zakresie oceny zmęczenia po 60. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej RCP (MD=-14,0; 95% CI: -18,6; -9,4), jak również względem wartości wyjściowej okresu *extension* (MD=-8,0; 95% CI: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

Wykres 23. Średnia zmiana liczby punktów wg *Neuro-QoL-Fatigue* dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]



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

Wykres 24. Średnia zmiana liczby punktów wg *Neuro-QoL – Fatigue* w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy *extension* (OLE); tydzień 26-60 dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]

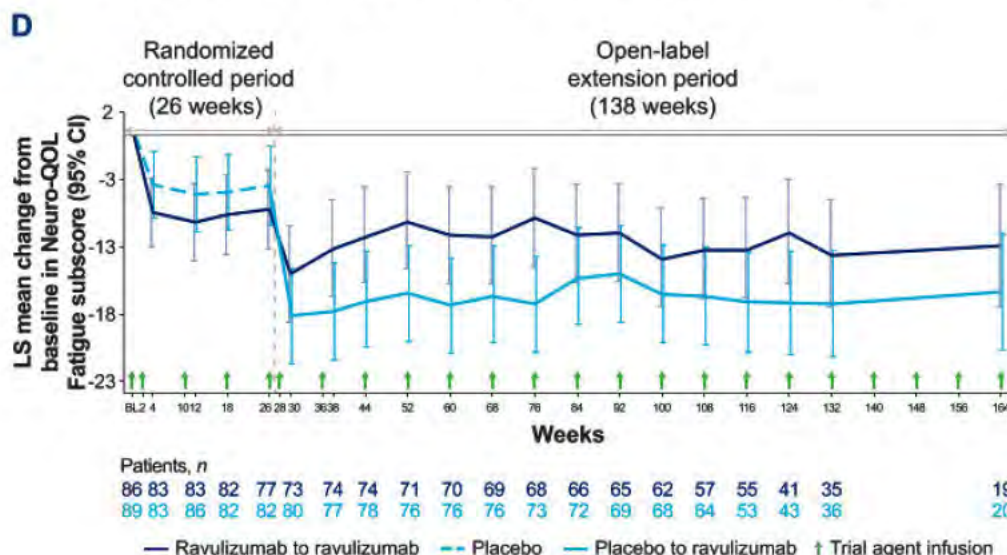


Least-squares mean change (95% CI) from OLE baseline in D: *Neuro-QoL – Fatigue* score; *, **, and *** indicate two-sided nominal p-values of <0.05, <0.01, and <0.001, respectively, for the change from OLE baseline (whether LS mean change equals zero)

5.4.5.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. follow-up

Końcowe wyniki dla ponad 4-letniego okresu leczenia wskazują, że dla podskali zmęczenia *Neuro-QoL* uzyskany korzystny efekt zastosowania terapii rawulizumabem został podtrzymany podczas całego okresu obserwacji.

Wykres 25. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg *Neuro-QoL – Fatigue* w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]



5.4.6. Pogorszenie stanu klinicznego

Zdefiniowane w protokole badania pogorszenie kliniczne obejmują przełom miasteniczny, istotne nasilenie objawów lub zdarzenia, w których zdrowie pacjenta jest zagrożone.

5.4.6.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. follow-up

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

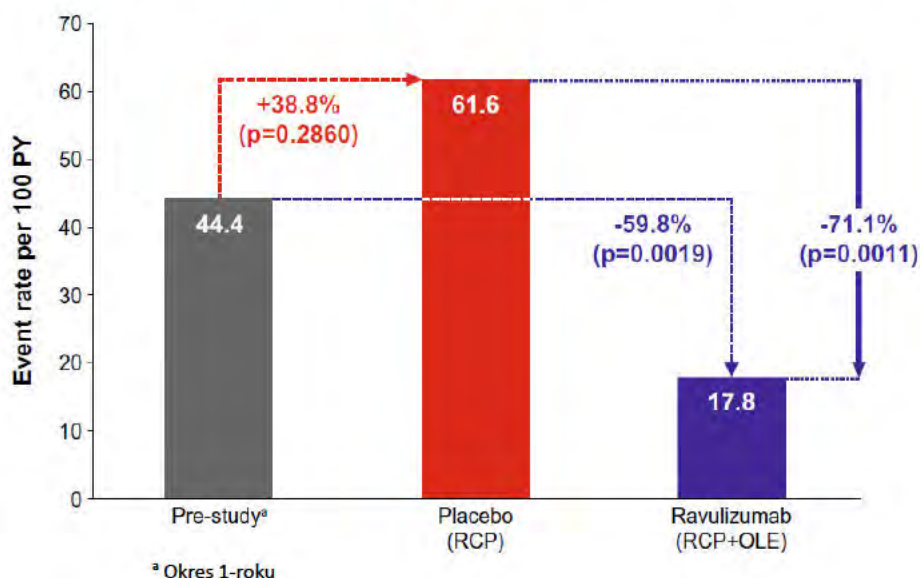
W grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo placebo (PLC+SoC) obserwowano wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego, aż u 15 pacjentów (17%; 26 zdarzeń) podczas okresu RCP. Natomiast zmiana terapii z PLC+SoC na RAV+SoC (PLC+SoC→RAV+SoC) podczas fazy *extension* prowadziła do zmniejszenia częstości wystąpienia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

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

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

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

Wykres 26. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat [37]



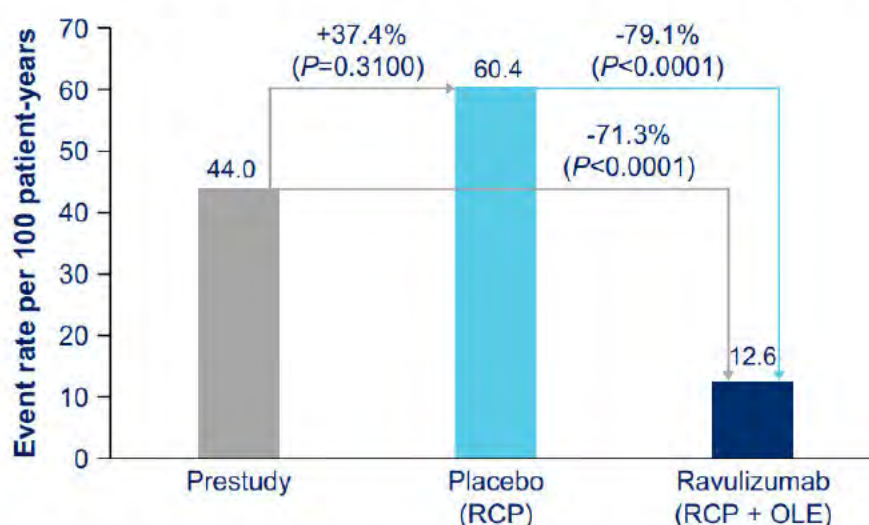
Podsumowując, dodanie rawulizumabu do terapii SoC znacząco obniża częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego wśród pacjentów z uogólnioną miastenią, względem osób leczonych placebo, jak również istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ogólnego pogorszenia stanu klinicznego po 60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

5.4.6.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. *follow-up*

W grupie pacjentów leczonych od początku rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) u 10 z 78 pacjentów (12,8%) odnotowano wystąpienie 18 zdarzeń pogorszenia stanu klinicznego podczas fazy OLE. W grupie RAV+SoC→RAV+SoC u trzech pacjentów wystąpiły 4 epizody przełomu miastenicznego, natomiast w grupie PLC+SoC→RAV+SoC nie wystąpiły epizody przełomu miastenicznego. W obu grupach zastosowano terapię ratunkową w postaci dużych dawek kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin i/lub plazmaferezy.

Dla analizowanego 4-letniego *follow-up* wskaźnik występowania pogorszenia stanu klinicznego wyniósł 44,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w pierwszym roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu, następnie wzrósł do 60,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat u pacjentów stosujących placebo w randomizowanym okresie badania (RCP) oraz uległ znaczącej redukcji do 12,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat u pacjentów leczonych rawulizumabem podczas całego okresu badania (RCP+OLE), co odpowiada redukcji wskaźnika zdarzeń pogorszenia stanu klinicznego o 71,3% dla rawulizumabu w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem udziału w badaniu ($p<0,0001$) oraz o 79,1% w porównaniu z placebo ($p<0,0001$). Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 27. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjento-lat (Vu 2025) [39]



Wskaźniki zdarzeń obliczono przy użyciu uogólnionego modelu równań estymujących (GEE) z regresją Poissona dla powtarzanych pomiarów, gdzie zmienną zależną była liczba zdarzeń, logarytm lat pacjenta był zmienną offsetową, a wskaźnik badania lub fazy (przed badaniem, placebo oraz rawulizumab RCP+OLE) stanowił czynnik, przy założeniu struktury korelacji o symetrii złożonej. Faza „przed badaniem” obejmuje zdarzenia zgłaszane przez badaczy w okresie jednego roku.

Podsumowując, dla ponad 4-letniego okresu badania można stwierdzić, że terapia rawulizumabem znacząco obniża wskaźnik występowania pogorszenia stanu klinicznego, względem osób leczonych placebo (redukcja o 79,1%), jak również istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ogólnego pogorszenia stanu klinicznego względem wartości wyjściowej, tj. przed rozpoczęciem udziału w badaniu (redukcja o 71,3%).

5.4.7. Zastosowanie terapii ratunkowej

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

Należy podkreślić, iż terapia bez rawulizumabu (PLC+SoC; okres RCP) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej: podczas fazy randomizowanej badania u 12 pacjentów (13% pacjentów; 19 zdarzeń) zastosowano terapię ratunkową, natomiast podczas okresu *extension* (PLC+SoC→RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła do 4 zdarzeń (4% pacjentów).

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

5.4.8. Zastosowanie terapii immunosupresyjnej

Rawulizumab analogicznie jak ekulizumab (ECU) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw składowej C5 dopełniacza. Oba leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu gMG oraz posiadają taki sam mechanizm działania. Dostępny w UE od 2022 r. rawulizumab został zbudowany na bazie ekulizumabu. Częśćeczka ekulizumabu została zmodyfikowana tak, aby zapewnić wydłużony okres półtrwania, co skutkuje

przedłużonym działaniem i możliwością rzadszego podawania leku (infuzje podtrzymujące rawulizumabem co 8 tygodni [13] vs ekulizumabem co 2 lub 3 tygodnie³).

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

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

Leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [19], a zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia rawulizumabem będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia oraz redukcję obciążenia chorobą w analizowanej populacji pacjentów.

5.4.8.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. *follow-up*

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA 2022 [29] oraz ChPL [13], podczas fazy *extension* (po 60 tyg.) prawie połowa pacjentów (47,8%) zgłosiła zmianę przyjmowanych leków immunosupresyjnych:

- o 28,0% zmniejszyło dobową dawkę kortykosteroidów,
- o 6,2% zaprzestało leczenia kortykosteroidami.

³ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/anx_138449_pl.pdf

Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastonii podczas leczenia rawulizumabem. A zatem, wyniki przedłużonej fazy badania **CHAMPION OLE** wskazują, że zastosowanie rawulizumabu przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) w docelowej populacji pacjentów dorosłych z gMG.

5.4.8.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. *follow-up*

W momencie rozpoczęcia przedłużonej fazy badania **CHAMPION OLE** doustne/jelitowe kortykosteroidy (GKS), otrzymywało 112 pacjentów. Na wykresie poniżej można zaobserwować, że odsetek pacjentów stosujących wysokie dawki GKS zmniejszał się w trakcie analizowanego okresu obserwacji (tj. od wartości wyjściowej do ostatniej oceny fazy OLE).

Końcowe wyniki OLE (po 164 tyg. leczenia) przedstawione w publikacji *Vu 2025* [39] potwierdzają, że zastosowanie terapii rawulizumabem przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania GKS. Odsetek pacjentów przyjmujących GKS w dawkach >10 mg/dzień zmniejszył się o ponad 1/3 podczas fazy OLE tj. z 58% (66/113 pts.) do 37% (42/113 pts.), a **12,4% pacjentów (14/113 pts.) zaprzestało stosowania GKS**.

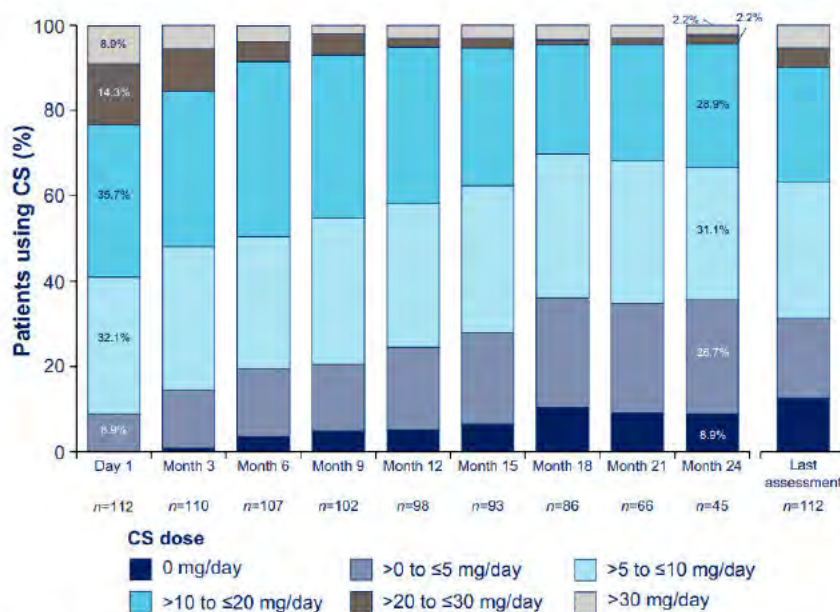
Warto podkreślić, że podczas przechodzenia pacjentów na niższe dawki GKS (tj. schodzenie z wyższych dawek GKS do niższych) obserwowano odpowiednio wzrost odsetka pacjentów przyjmujących ≤5 mg/dzień i ≤10 mg/dzień. Wyniki przy pierwszej zgłoszonej dawce wynosiły:

- 9,7% (11/113 pacjentów) przyjęło GKS w dawce ≤5 mg/dobę;
- 41,6% (47/113 pacjentów) przyjęło GKS w dawce ≤10 mg/dobę,

oraz obserwowany wzrost odsetków przy ostatniej zgłoszonej dawce:

- 31% (35/113 pacjentów) przyjęło GKS w dawce ≤5 mg/dobę;
- 63% (71/113 pacjentów) przyjęło GKS w dawce ≤10 mg/dobę.

Wykres 28. Zmiany w dziennych dawkach GKS podczas fazy OLE u pacjentów przyjmujących GKS na początku OLE [39]

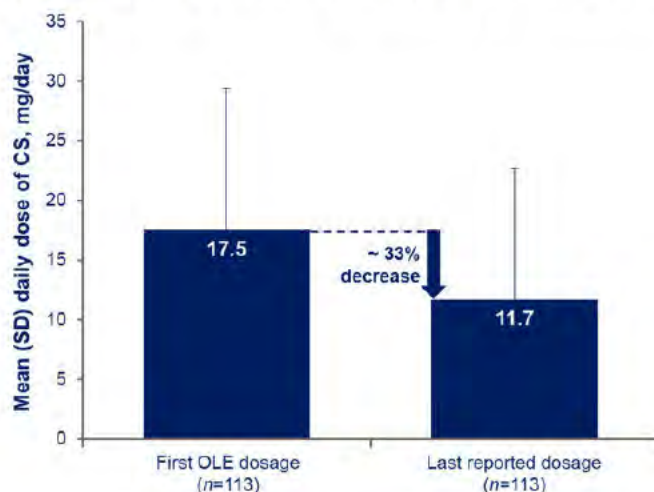


Podane wartości „n” oznaczają liczbę pacjentów z dostępnymi danymi w każdym punkcie czasowym i nie są kumulatywne. Jeden pacjent, który rozpoczął stosowanie kortykosteroidów w trakcie OLE, a nie na jej początku, nie został uwzględniony na tym wykresie. Mediana *follow-up* (IQR) przy ostatniej ocenie wyniosła 20,9 miesięcy (18,8–27,7) od rozpoczęcia fazy OLE.

Średnia (SD) dzienna dawka kortykosteroidów wyniosła (szczegóły na poniższym wykresie):

- Pierwsza dawka podczas fazy *extension*: 17,5 (11,9) mg/dobę,
- Ostatnia zgłoszona dawka: 11,7 (10,9) mg/dobę.

Wykres 29. Średnia dzienna dawka GKS w grupie pacjentów leczonych rawulizumabem [39]



A zatem, u pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem podczas fazy OLE odnotowano istotne zmniejszenie dobowej dawki kortykosteroidów (spadek o około 33%). Podsumowując, długoterminowe leczenie rawulizumabem przyczynia się do zmniejszenia dawki GKS, a w niektórych przypadkach skutkuje całkowitym ich odstawieniem.

5.5. Ocena bezpieczeństwa (faza *extension*)

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

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

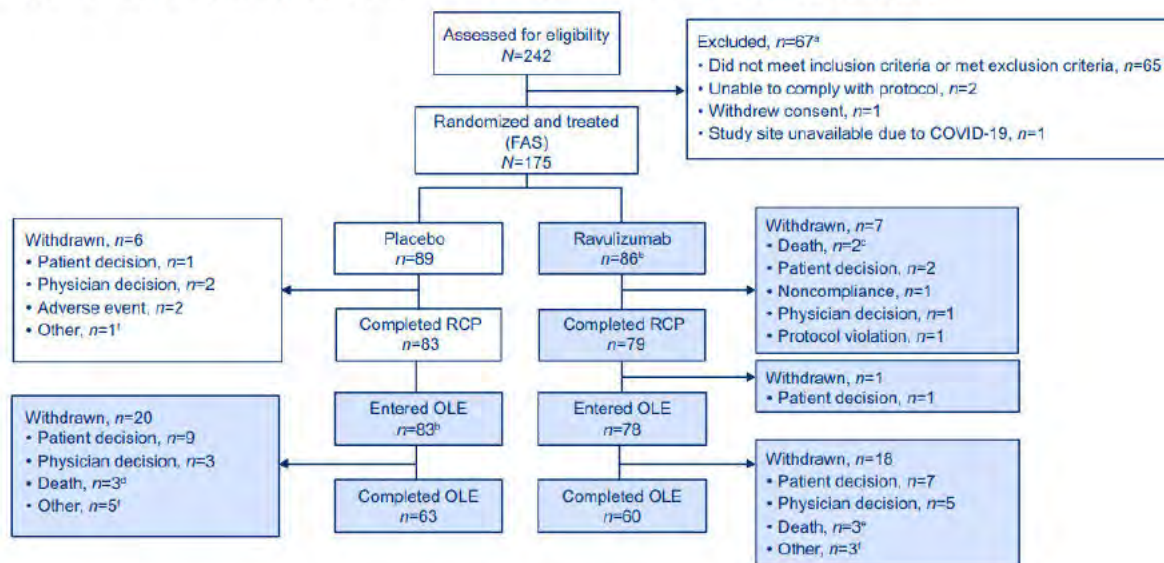
Wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie wyników dla **60 tyg. follow-up** przedstawiono dla grup:

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

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

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat przepływu pacjentów zarówno podczas randomizowanej fazy badania (RCP), jak i przedłużonej (OLE).

Wykres 30. Diagram przepływu pacjentów w badaniu (CHAMPION MG, CHAMPION OLE) [39]



Komentarz: Niebieskie pola oznaczają pacjentów, którzy otrzymali rawulizumab;

Skróty: FAS=full analysis set; OLE=open-label extension; RCP=randomized controlled period

^a Pacjenci mogli mieć więcej niż jeden powód wykluczenia; ^b Odnosi się do pacjentów zrandomizowanych/leczonych i uwzględnionych w zestawach analizy bezpieczeństwa FAS; ^c Jedna zgon był spowodowany zakażeniem COVID-19, a drugi zgon krwotokiem mózgowym; ^d Dwa zgony związane z zakażeniem COVID-19, a trzeci zgon dotyczył toksyczności leku wynikającej z łącznego działania gabapentyny, alprazolamu i fentanylu; ^e Jeden zgon związany był z zakażeniem COVID-19, kolejny zgon z nieznanymi przyczyn oraz trzeci zgon w wyniku odwodnienia.

^f Pacjenci, którzy zostali przeniesieni na alternatywne leczenie przez badacza po zakończeniu badania.

164-tygodniową fazę badania CHAMPION OLE ukończyło **60 pacjentów z 78 (77%)** w grupie RAV+SoC→RAV+SoC oraz **63 pacjentów z 83 (76%)** w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.

Autorzy publikacji Vu 2025, gdzie przedstawiono końcowe wyniki fazy OLE wskazują, że mediana okresu obserwacji badania (follow-up) wynosiła 851 dni (zakres: 40,0–1281,0) w grupie RAV+SoC→RAV+SoC oraz 888,0 dni (zakres: 269,0–1332,0) w grupie PLC+SoC→RAV+SoC. Natomiast mediana czasu trwania leczenia rawulizumabem wynosiła 820,5 dnia (14,0–1265,0) od początku RCP w grupie RAV+SoC→RAV+SoC oraz 685,0 dnia (63,0–1135,0) od początku OLE w grupie PLC+SoC→RAV+SoC.

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

W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

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

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa (grupa RAV+SoC→RAV+SoC) przedstawiono dla populacji *safety set*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas

randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy *extension* (OLE) prowadzonej bez zaślepienia próby (OLE). Całkowita długość obserwacji w przypadku wyników wstępnych fazy OLE wynosi do 60 tygodni (data odcięcia danych: 09 listopada 2021 r.) oraz 164 tyg. dla wyników końcowych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w postaci danych dychotomicznych zestawiono w poniższych tabelach.

Wyniki profilu bezpieczeństwa dla 60-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 25. Utrata pacjentów z badania podczas fazy *extension* (60 tyg.); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC – dane dychotomiczne [37]

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

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy *extension* (60 tyg.) [37]

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

Punkt końcowy	RAV+SoC → RAV+SoC ^a [N=169; PY=141,6]		PLC+SoC [N=89; PY=43,0]	
	60 tygodni (RCP+OLE)		26 tygodni (RCP)	
	n (%)	Liczba zdarzeń (wskaźnik/100 PY)	n (%)	Liczba zdarzeń (wskaźnik/100 PY)
Infekcje dróg moczowych	15 (8,9)	17 (12,0)	4 (4,5)	5 (11,6)
Zawroty głowy	14 (8,3)	19 (13,4)	3 (3,4)	3 (7,0)
COVID-19	9 (5,3)	13 (9,2)	3 (3,4)	4 (9,3)
Ból brzucha	9 (5,3)	11 (7,8)	0	0
Infekcje górnych dróg oddechowych	9 (5,3)	10 (7,1)	2 (2,2)	2 (4,7)
Gorączka	6 (3,6)	6 (4,2)	5 (5,6)	6 (14,0)
Reakcje w miejscu infuzji	1 (0,6)	2 (1,4)	5 (5,6)	5 (11,6)

RCP – randomizowany okres badania wynoszący 26 tygodni (ang. *randomized controlled period*); OLE – okres *extension* prowadzony bez zaślepienia próby (ang. *open-label extension*); PY = pacjentolata (ang. *patient-year*); ^aDane dla populacji *safety set*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy *extension* (OLE) prowadzonej bez zaślepienia próby (OLE). Całkowita długość obserwacji wynosi do 60 tygodni (data odcięcia danych 9 listopada 2021 r.); ^b Na podstawie oceny badacza; ^c Zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.03; ^d Wskaźnik nie został skalkulowany, ^e 2 przypadki zgonu obserwowano podczas okresu RCP oraz 2 przypadki zgonu podczas OLE

Wyniki profilu bezpieczeństwa dla 164-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 27. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy *extension* (164 tyg.) [39]

Punkt końcowy	RAV+SoC → RAV+SoC ^a [N=169]	
	n (%)	Liczba zdarzeń
Zgony		
Zgony ^d	8 (4,7)	8
Zdarzenia niepożądane (AEs)		
AEs ogółem	163 (96,4)	1677
AEs związane z leczeniem ^b	69 (40,8)	215
AEs 1. stopnia ^c	147 (87,0)	1061
AEs 2. stopnia ^c	112 (66,3)	433
AEs 3. stopnia ^c	67 (39,6)	162
AEs 4. stopnia ^c	12 (7,1)	13
AEs 5. stopnia ^c	8 (4,7)	8
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)		
SAEs ogółem	66 (39,1)	154
SAEs związane z leczeniem ^b	11 (6,5)	16
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w grupie		
COVID-19	61 (36,1)	76
Ból głowy	39 (23,1)	60

Punkt końcowy	RAV+SoC → RAV+SoC ^a [N=169]	
	n (%)	Liczba zdarzeń
Biegunka	29 (17,2)	32
Ból stawów	23 (13,6)	38
Nudności	22 (13,0)	39
Ból pleców	22 (13,0)	23
Infekcje dróg moczowych	21 (12,4)	31
Zapalenie nosogardła	20 (11,8)	31
Zmęczenie	18 (10,7)	24
Zawroty głowy	17 (10,1)	24

^aDane dla populacji *safety set*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy *extension* (OLE) prowadzonej bez zaślepienia próby. Całkowita długość obserwacji wynosi do 164 tygodni; ^b Na podstawie oceny badacza; ^c Zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.03; ^d 2 przypadki zgonu obserwowano podczas okresu RCP (COVID-19, krwotok mózgowy) i 6 przypadków podczas OLE (3 pts. z powodu COVID-19, 1 pacjent z powodu toksyczności różnych leków, 1 pacjent z powodu odwodnienia oraz nieznaną przyczyną u 1 chorego); żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

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

5.5.1. Zgony

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

5.5.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)

5.5.2.1. Wstępne wyniki OLE dla 60 tyg. *follow-up*

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5.2.2. Końcowe wyniki OLE dla 164 tyg. *follow-up*

U większości pacjentów otrzymujących terapię rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) przez 164 tyg. obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych (96,4%), przy czym większość z nich charakteryzowała się łagodnym (87%) lub umiarkowanym nasileniem (66,3%).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla analizowanego *follow-up* w dalszym ciągu należą: infekcje COVID-19 (36,1%), bóle głowy (23,1%) oraz biegunka (17,2%). Dla końcowych wyników badania CHAMPION OLE nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

5.5.3. Ciężkie darzenia niepożądane (SAE)

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

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

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

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

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

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

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

Końcowe wyniki dla 164-tygodniowego leczenia rawulizumabem wskazują na nieznaczny wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (39,1%) względem wstępnych wyników fazy OLE raportowanych dla 60 tyg. (24,5%). Należy jednak podkreślić, że odsetek pacjentów, u których obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem był stosunkowo niski i wyniósł 6,5%.

Wskazuje się ponadto, że w analizowanym łącznym okresie obserwacji wynoszącym 164 tyg. w dalszym ciągu nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych.

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

6.1. Cel

Celem niniejszego rozdziału jest uzupełnienie informacji o efektywności rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+), poprzez analizę danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Opracowanie dostarcza informacji na temat wyników leczenia w codziennych warunkach, uwzględniając różnorodność populacji pacjentów i kontekstu systemu ochrony zdrowia. Ma ono na celu ocenę rzeczywistych korzyści terapeutycznych oraz ich wpływu na wyniki zdrowotne pacjentów i obciążenia finansowe systemu opieki zdrowotnej.

6.2. Zakres oceny efektywności praktycznej

Analiza skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa badanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki dostępnych publikacji, w tym badań obserwacyjnych (prospektywnych lub retrospektywnych), czy danych z rejestrów, opisujących stosowanie w rzeczywistych warunkach klinicznych produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) w populacji docelowej pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+).

Ocena obejmowała wszystkie istotne dla omawianego wskazania punkty końcowe, zgodnie ze schematem PICOS zdefiniowanym w 1.3. Do analizy efektywności praktycznej dla ocenianej interwencji włączono łącznie 7 badań (6 badań zidentyfikowanych podczas pierwotnego wyszukiwania w 2025 r. oraz 1 dodatkowe badanie odnalezione podczas aktualizacji po MW w maju 2026 r.):

- **6 badań obserwacyjnych**, w tym 2 badania prowadzone prospektywnie: rejestr SPOTLIGHT [63, 64, 65, 66, 67, 70, 71], kohortowe badanie *Stascheit 2025* [62] oraz 4 badania o charakterze retrospektywnym: *Huntemann 2025* [59], *Katyal 2024* [60], *Rossini 2025* [61] oraz *Di Martino 2026* [72];
- **1 opis serii przypadków**: *Vilciu 2025* [69].

Charakterystykę wskazanych powyżej badań w zakresie metodologii oraz populacji pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej. Ocena wiarygodności ww. badań została przedstawiona w Rozdziale 11.8.2 (w przypadku badań bez grupy kontrolnej) oraz Rozdziale 11.8.3 (w przypadku badań kohortowych z grupą kontrolną).

Należy podkreślić, że w ramach niniejszego rozdziału nie przedstawiono wyników badań RWD, w których pacjenci przeszli na leczenie rawulizumabem po uprzedniej terapii ekulizumabem. Powyższa podgrupa pacjentów przyjmujących rawulizumab nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy (nieadekwatna populacja), a tym samym odstąpiono od jej przedstawienia.

6.3. Badanie *Huntemann 2025*

Celem retrospektywnego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania *Huntemann 2025* [59] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów białka C5 dopełniacza (rawulizumabu i ekulizumabu) oraz antagonistów receptora Fc (efgartigimodu) w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) w ramach rzeczywistej

praktyki klinicznej. Do badania włączono łącznie 153 pacjentów z gMG, którzy otrzymywali leczenie: rawulizumabem (N=80 pacjentów), ekulizumabem (N=26 pacjentów) lub efgartigimodem (47 pacjentów) w latach 2018-2024. Pierwszy pacjent leczony: ekulizumabem rozpoczął terapię w 2018 r., rawulizumabem w 2020 r., a efgartigimodem w 2021 r.

Badanie zostało przeprowadzone na podstawie rejestru danych pochodzących z 8 ośrodków specjalistycznych (szpitali uniwersyteckich) w Niemczech. Autorzy wskazują o braku zewnętrznego źródła finansowania.

Schemat dawkowania ocenianej interwencji był zgodny z ChPL dla leku Ultomiris® i zakładał podanie dawki nasycającej (dzień 1) drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących; podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane były co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg).

Prezentacja wyników w ramach niniejszej analizy koncentruje się wyłącznie na wynikach dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu (zgodnie z predefiniowanym schematem PICOS). Wyniki dla ekulizumabu oraz efgartigimodu nie stanowią przedmiotu oceny (nieadekwatna grupa kontrolna), wobec powyższego odstąpiono od ich przedstawienia. Dodatkowo, autorzy badania *Huntemann 2025* przeprowadzili analizę porównującą rawulizumab z efgartigimodem z wykorzystaniem metody dopasowania PMS (ang. *propensity score matching*), która również nie została przedstawiona w niniejszym opracowaniu.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników dla RAV+SoC przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka badania *Huntemann 2025* [59]

Badanie <i>Huntemann 2025</i> [59]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, wielokohortowe
Ocena wg NOS	9/9 gwiazdek (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.3.1)
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego finansowania
Interwencja	Schematy dawkowania Wszystkie terapie (ekulizumab*, rawulizumab, efgartigimod*) były prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla poszczególnych leków. Rawulizumab: terapia drogą infuzji dożylniej rozpoczynała się od dawki nasycającej: • 2400 mg dla masy ciała ≥ 40 do < 60 kg, • 2700 mg dla ≥ 60 do < 100 kg, • 3000 mg dla ≥ 100 kg; następnie podawano dawkę podtrzymującą w 8-tygodniowych wlewach, począwszy od 3. tygodnia: • 3000 mg dla masy ciała ≥ 40 do < 60 kg, • 3300 mg dla ≥ 60 do < 100 kg, • 3600 mg dla ≥ 100 kg.
Populacja	▪ Potwierdzona diagnoza miastonii zgodnie z krajowymi wytycznymi (<i>Meisel 2023</i>⁸); ▪ Wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia ekulizumabem, rawulizumabem lub efgartigimodem. Rawulizumab był stosowany jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia pacjentów z gMG z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+). Standardowe leczenie definiowano jako stosowanie kortykosteroidów, tyktomii, pirydostygminy oraz – w razie potrzeby – standardowej immunosupresji

⁸ Meisel A, Keller CW, Hoffmann S, et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome. DG Neurologie 2023;6:307–24

Badanie Huntemann 2025 [59]		
	(w tym azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny A, metotreksatu lub takrolimusu).	
Kryteria wyłączenia	Brak danych	
Charakterystyka wyjściowa populacji		RAV+SoC
Wielkość próby, N		80
Wiek w latach w okresie wyjściowym, średnia (SD)		54,6 (21,2)
Wiek w momencie diagnozy choroby, lata, średnia (SD)		46,2 (22,3)
Liczba i odsetek kobiet, n (%)		56 (70)
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)		10,3 (9,5)
Historia przebytej tymektomii, n (%)		50 (62,5)
Potwierdzony grasiczak, n (%)		12 (15)
Liczba wcześniejszych terapii IST, średnia (min–max)		3 (1-8)
Wyjściowa dawka prednizolonu w mg/dzień, średnia (SD)		12,3 (17)
Wyjściowa dawka pirydostygminy w mg/dzień, średnia (SD)		330,5 (159,6)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL, średnia (SD)		8,8 (3,9)
Wyjściowa liczba punktów QMG, średnia (SD)		12,7 (6,4)
Wyjściowa liczba punktów oceny jakości życia wg MG-QoL-15, średnia (SD)		26,2 (13,8)
Status dotyczący obecności przeciwciał, n (%)	Seropozytywni	80 (100)
	▪ AChR-Ab	80 (100)
	▪ MuSK-Ab	1 (1,3)
	▪ Titin-Ab	16 (20)
	▪ LRP4-Ab	2 (2,5)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA, n (%)	I	0 (0)
	IIa	8 (10)
	IIb	13 (16,3)
	IIIa	20 (25)
	IIIb	26 (32,5)
	IVa	6 (7,5)
	IVb	7 (8,8)
	V	0 (0)

*Grupy (efgartigimod, ekulizumab) nie będące przedmiotem oceny w niniejszym raporcie; odstąpiono od ich przedstawienia

Do badania włączono 80 pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+), którzy otrzymali terapię RAV+SoC. Charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów przedstawiono w powyższej tabeli. Średni wiek pacjentów w okresie wyjściowym wynosił 54,6 lata (SD=21,2 lat), a średni wiek w momencie diagnozy choroby wynosił 46,2 lat (SD=22,3 lat), przy średnim czasie trwania choroby wynoszącym 10,3 lat (SD=9,5 lat). Średnia liczba wcześniej zastosowanego leczenia IST wynosiła 3 (zakres: 1-8).

W historii choroby u większości pacjentów (62,5%) wykonano tymektomię w historii, a jedynie u 15% stwierdzono obecność grasiczaka. Średnia wyjściowa wartość MG-ADL wynosiła 8,8 pkt., zaś QMG wynosiła 12,7 pkt. Większość włączonych do badania pacjentów (90%) miała utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie tj. MGFA $\geq$ IIb. W badaniu nie uczestniczyli natomiast pacjenci z gMG klasy V wg MGFA. Średni wyjściowy wynik MG-QoL-15 dla jakości życia wynosił 26,2 pkt. (SD=13,8).

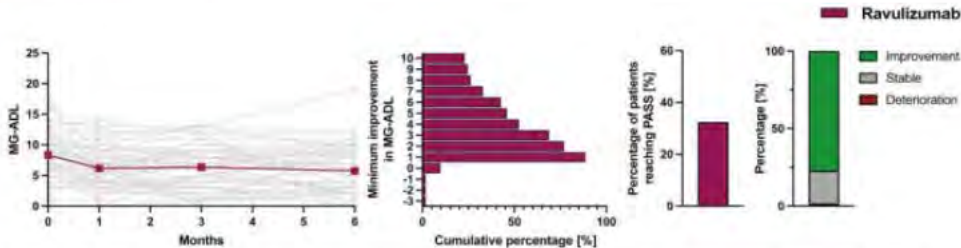
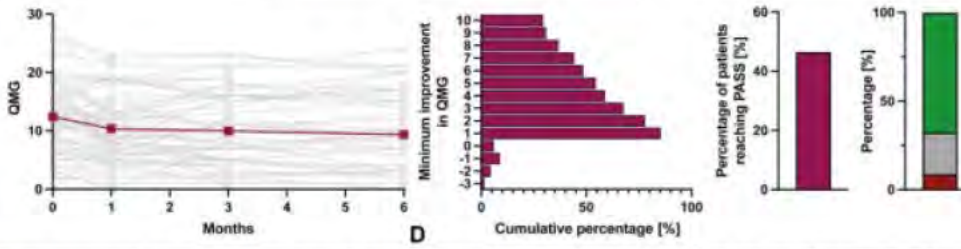
6.3.1. Skuteczność praktyczna

W retrospektywnym badaniu *Huntemann 2025* przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej dla 6-miesięcznego okresu leczenia rawulizumabem.

Podczas każdej wizyty (*baseline*, 1 miesiącu, 3 miesiącach oraz 6 miesiącach) oceniana była aktywność choroby na podstawie: oceny czynności dnia codziennego w miastonii w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), a także analizy dotyczące trendów w dawkowaniu pirydostygminy i prednizolonu oraz ocen QMG oraz skali jakości życia w miastonii (MG-QoL-15). Do analizy PASS (*Patient Acceptable Symptom State*) zastosowano następujące progi: wynik MG-ADL ≤ 2 oraz wynik QMG ≤ 7 punktów.

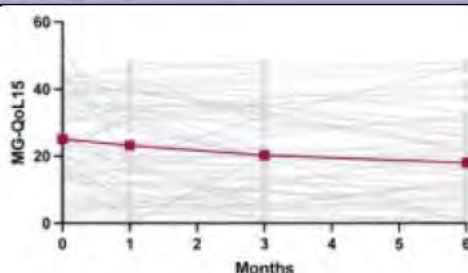
Dane dotyczące efektywności praktycznej przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; badanie retrospektywne *Huntemann 2025* [59]

Wyniki skuteczności praktycznej RAV+SoC	
MG-ADL	 W badaniu odnotowano szybką poprawę wg MD-ADL już po pierwszym miesiącu leczenia, która została utrzymana w kolejnych 5 miesiącach. Odnotowana po 6 msc. redukcja liczby punktów w skali MD-ADL względem wartości wyjściowej wyniosła: -2,6 pkt. (SD=4,2 pkt.). Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie MG-ADL: $8,8 \pm 3,9$ vs $4,9 \pm 3,8$ pkt., $p < 0,0001$. Warto podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów (ponad 75%) uzyskała klinicznie istotną poprawę wg MG-ADL (redukcja ≥ 2 pkt. względem <i>baseline</i>).
QMG	 Po zastosowanej terapii RAV+SoC odnotowano szybką poprawę wg QMG już po pierwszym miesiącu leczenia, która została utrzymana w kolejnych 5 miesiącach. Odnotowana po 6 msc. redukcja liczby punktów w skali QMG względem wartości wyjściowej wyniosła: -3 pkt. (SD=4,3 pkt.). Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie QMG: $12,7 \pm 6,4$ vs $8,8 \pm 4,6$ pkt., $p < 0,0001$. Warto podkreślić, że większość pacjentów (ponad 65%) uzyskała klinicznie istotną poprawę wg QMG (redukcja ≥ 3 pkt. względem <i>baseline</i>).

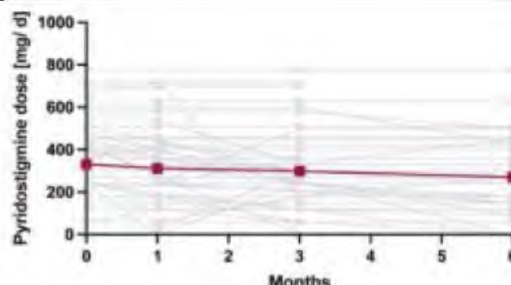
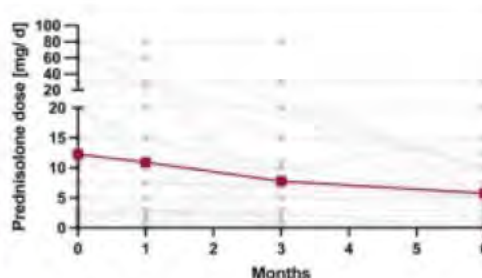
Wyniki skuteczności praktycznej RAV+SoC

MG-QoL-15



Terapia RAV+SoC prowadziła do szybkiej poprawy jakości życia pacjentów. Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w skali MG-QoL-15: $26,2 \pm 13,8$ vs $17,5 \pm 13,4$ pkt., $p < 0,0001$.

Średnia redukcja dawek zastosowanych IST



Terapia RAV+SoC prowadziła do redukcji dawek zastosowanych leków (prednizolonu, pirydstygminy). Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie redukcji dawek zastosowanych IST:

- dawki prednizolonu: $12,3 \pm 17$ vs $5,9 \pm 8,6$ mg/dobę, $p = 0,0003$,
- dawki pirydstygminy: $330,5 \pm 159,6$ vs $245,2 \pm 172,1$ mg/dobę, $p < 0,0001$.

Warto podkreślić, że odnotowane wyniki obserwacyjnego badania *Huntemann 2025* dla ocenianej interwencji są zbliżone do uzyskanych wyników badania *CHAMPION MG*, gdzie po 26 tyg. w grupie RAV+SoC uzyskano redukcję MG-ADL o 3,1 pkt. oraz QMG o 2,8 pkt., natomiast w kohorcie analizowanego badania zaobserwowano redukcję odpowiednio o 2,6 i 3 punkty (podobne efekty). Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi definiowane jako spadek wg MG-ADL o ≥ 3 pkt. oraz QMG o ≥ 5 pkt. był zbliżony dla MG-ADL, natomiast bardziej wyraźny dla oceny QMG (35,5% vs 54,4%) w grupie analizowanego badania RWD.

W badaniu *CHAMPION-MG*: ośmiu pacjentów (9%) doświadczyło pogorszenia klinicznego, w tym jeden kryzys miasteniczny, natomiast w badaniu *Huntemann 2025*: 13 pacjentów (16,3%) miało zaostrzenie miastonii, a czterech pacjentów (5%) kryzys miasteniczny.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że rawulizumabem jest terapią skuteczną pozwalającą na uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi na leczenie (MG-ADL, QMG) w zakresie szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach (kontrola objawów choroby), przy równoczesnej poprawie jakości życia oraz przyczyni się do ograniczenia stosowania leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów.

6.3.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa zastosowania rawulizumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia zestawiono poniżej. Zastosowany okres obserwacji wynosił 6 miesięcy.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa RAV+SoC; badanie retrospektywne *Huntemann 2025* [59]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu	RAV+SoC [N=80]
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	48 (60)
Zgony, n (%)	1 (1,3)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu		RAV+SoC [N=80]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (inne niż przełom miasteniczny)		5 (6,3)
Rezygnacja z leczenia, n (%)	▪ Ogółem	10 (12,5)
	▪ Z powodu braku skuteczności	10
	▪ Z powodu zmian leczenia (na inny inhibitor C5)	0
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące co najmniej dwa razy), n (%)		
▪ Ból głowy		23 (28,8)
▪ Cholinergiczne zdarzenie niepożądane ogółem		19 (23,8)
▪ Zakażenia górnych dróg oddechowych		15 (18,8)
▪ Zmęczenie		15 (18,8)
▪ Biegunka		8 (10)
▪ Nudności		8 (10)
▪ Ból brzucha		5 (6,3)
▪ Skurcze		4 (5)
▪ Zakażenie półpaścem		4 (5)
▪ Zapalenie nosogardła		4 (5)
▪ Wysypka skórna		3 (3,8)
▪ Objawy parcia na moc		3 (3,8)
▪ Bóle stawów		3 (3,8)
▪ Infekcja przewodu pokarmowego		2 (2,5)
▪ Nadmierne wydzielania śliny		2 (2,5)
▪ Bóle mięśni		2 (2,5)
▪ Niewydolność nerek		2 (2,5)
▪ Dreszcze		2 (2,5)
▪ Zaostrzenia miastonii		13 (16,3)
▪ Przełom miasteniczny		4 (5)
Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia/przełomu, n		13
Średni czas trwania hospitalizacji w dniach		11,6
Zastosowanie terapii ratunkowej, n	Immunoadsorpcja, n	1
	Dożylne immunoglobulin, n	6
	Plazmafereza, n	4
	Brak terapii	8
Czynniki wyzwalające, n	Zakażenie	12
	Szczepienie	0
	Nieznany	5
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane		
▪ Asystolia		5 (6,3)
▪ Złamanie ręki		1 (1,3)
▪ Zakażenie przewodu pokarmowego wymagająca hospitalizacji		1 (1,3)
▪ Złamanie biodra		1 (1,3)
▪ Niewydolność serca		1 (1,3)
▪ Zapalenie trzustki		1 (1,3)
▪ Zakrzepica		1 (1,3)
▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych wymagająca hospitalizacji		2 (2,5)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną kohortę pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W grupie pacjentów leczonych rawulizumabem zdarzenia niepożądane odnotowano u 48 pacjentów (60%), z czego najczęstsze to bóle głowy (23 pacjentów; 28,8%), zdarzenia cholinergiczne ogółem (19 pacjentów; 23,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15 pacjentów; 18,8%) oraz zmęczenie (15 pacjentów; 18,8%). Podczas drugiego podania rawulizumabu jeden pacjent (0,9%) doświadczył asystolii wymagającej resuscytacji. 52 dniu po czwartym podaniu rawulizumabu pacjent zmarł z przyczyn nieznanych. Łącznie u 13 pacjentów (16,3%) leczonych ocenianą interwencją wystąpiło zaostrzenie miastении, natomiast przełom miastениczny odnotowano jedynie u 4 pacjentów (5%) (żaden z tych pacjentów nie zmarł). Najczęstsze przyczyny wystąpienia zaostrzeń i przełomów były głównie związane z zakażeniami. W grupie RAV+SoC terapię przerwało jedynie 10 pacjentów (12,5%); wszystkie rezygnacje z powodu braku skuteczności.

Zidentyfikowane dane oceniające efektywność praktyczną schematu RAV+SoC we analizowanej populacji pacjentów potwierdzają pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6.4. Badanie *Katyal 2024*

Celem retrospektywnego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania *Katyal 2024* [60] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji docelowej pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono łącznie 18 pacjentów z gMG, w tym 10 pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami dopełniacza C5 oraz 8 pacjentów, którzy przeszli na leczenie rawulizumabem po uprzedniej terapii ekulizumabem (grupa nie stanowiąca przedmiotu oceny). Do badania włączono pacjentów, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem w okresie od maja 2022 do maja 2023 roku. Autorzy wskazują o braku zewnętrznego źródła finansowania.

Pacjenci leczeni rawulizumabem byli monitorowani w 2. i 10. tygodniu od rozpoczęcia terapii, natomiast pacjenci otrzymujący efgartigimod – w 4. i 8. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Celem wizyt kontrolnych była ocena wczesnych korzyści terapeutycznych wynikających ze stosowania tych szybko działających leków.

Prezentacja wyników w ramach niniejszej analizy koncentruje się wyłącznie na wynikach dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu (zgodnie z predefiniowanym schematem PICOS). Wyniki dla grupy pacjentów, którzy przeszli na leczenie rawulizumabem po uprzedniej terapii ekulizumabem nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy, a tym samym odstąpiono od jej przedstawienia.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej badania.

Tabela 30. Charakterystyka badania *Katyal 2024* [60]

Badanie <i>Katyal 2024</i> [60]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, wielokohortowe
Ocena wg NICE	6/8 punktów (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.2)
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego finansowania
Interwencja	Terapia rawulizumabem podawana w okresie od maja 2022 do maja 2023 roku. Brak informacji dotyczących zastosowanego schematu dawkowania rawulizumabu; mając jednak na uwadze podawanie leku w ramach szpitali można spodziewać się podawania leku zgodnie z ChPL.
Populacja	Kryteria włączenia
	Wiek ≥ 18 lat;

Badanie Katyal 2024 [60]			
		- Obecność uogólnionej miastonii z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+); - Otrzymanie co najmniej jednej dawki rawulizumabu oraz - Dostępność wyników MG-ADL przed i po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem. Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami dopełniacza C5, zostali sklasyfikowani jako „naïve” (ang. <i>complement inhibitor naïve</i>).	
	Kryteria wyłączenia	Brak danych	
Charakterystyka wyjściowa populacji			Rawulizumab
Wielkość próby, N			18
Wiek w latach, średnia (SD)			61,83 (16,08)
Płeć, n(%)	Mężczyźni		11 (61,1)
	Kobiety		7 (38,9)
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)			6,30 (3,74)
Rasa, n(%)	Kaukaska		16 (88,9)
	Hiszpańska		2 (11,1)
Historia przebytej tymektomii, n			5
Potwierdzony grasiczak, n			2
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL, średnia (SD)	Populacja ogólna badania (N=18)		5,05 (3,84)
	Pacjenci uprzednio nieleczeni ECU (n=10)		6,4 (3,74)
	Pacjenci uprzednio nieleczeni ECU	+ uprzednio leczeni EFG (n=3)	7,66 (3,7)
		+ uprzednio nieleczeni EFG (n=7)	5,85 (3,57)
Liczby i odsetki pacjentów stosujących IST w momencie rozpoczęcia leczenia RAV, n (%)	Prednizon		14 (77,7)
	Mykofenolan		5 (27,7)
	Azatiopryna		4 (22,2)
	Eculizumab		8 (44,4)
	Efgartigimod		3 (16,6)
	IVIg w ramach leczenia podtrzymującego		3 (16,6)

*Grupy pacjentów uprzednio leczona eculizumabem nie stanowi przedmiotu oceny; odstąpiono od ich przedstawienia

Do badania włączono 18 pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyny (AChR-Ab+), którzy otrzymali terapię rawulizumabem. Charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów przedstawiono w tabeli powyżej. Średni wiek pacjentów w okresie wyjściowym wynosił 61,8 lat (SD=16,08 lat) z przewagą mężczyzn (61%) rasy kaukaskiej (88,9%), przy średnim czasie trwania choroby wynoszącym 10,3 lat (SD=9,5 lat).

10 pacjentów było wcześniej nieleczonych inhibitorami dopełniacza C5 (tj. eculizumabem) i stosowało kortykosteroidy oraz/lub leki immunosupresyjne przed rozpoczęciem terapii rawulizumabem. 8 pacjentów przeszło z terapii eculizumabem na rawulizumab, a 3 pacjentów było uprzednio leczonych efgartigimodem (switch z EFG na RAV). Średni czas od rozpoznania MG do rozpoczęcia leczenia rawulizumabem wynosił 6,30 roku. U 7 pacjentów zidentyfikowano choroby współistniejące ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków oraz blok prawej odnogi pęczka Hisa. Dodatkowo, cukrzycę miało 4 pacjentów, choroby płuc występowały u 2 chorych

(przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz obturacyjny bezdech senny), a jeden pacjent chorował na raka piersi. Dwóch pacjentów z grasiczakiem przeszło tymektomię przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, z pozostałych trzech pacjentów bez grasiczaka w wywiadzie choroby przeszło tymektomię. Średni czas od tymektomii do rozpoczęcia leczenia rawulizumabem wynosił 4 lata (SD=3,28; n=5).

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem 14 pacjentów stosowało prednizon w średniej dawce wynoszącej 19,21 mg/dobę. Dziewięciu pacjentów przyjmowało leki immunosupresyjne inne niż GKS (tj.: mykofenolan lub azatioprynę), a trzech pacjentów otrzymywało dożylnie immunoglobuliny w ramach leczenia podtrzymującego.

6.4.1. Skuteczność praktyczna

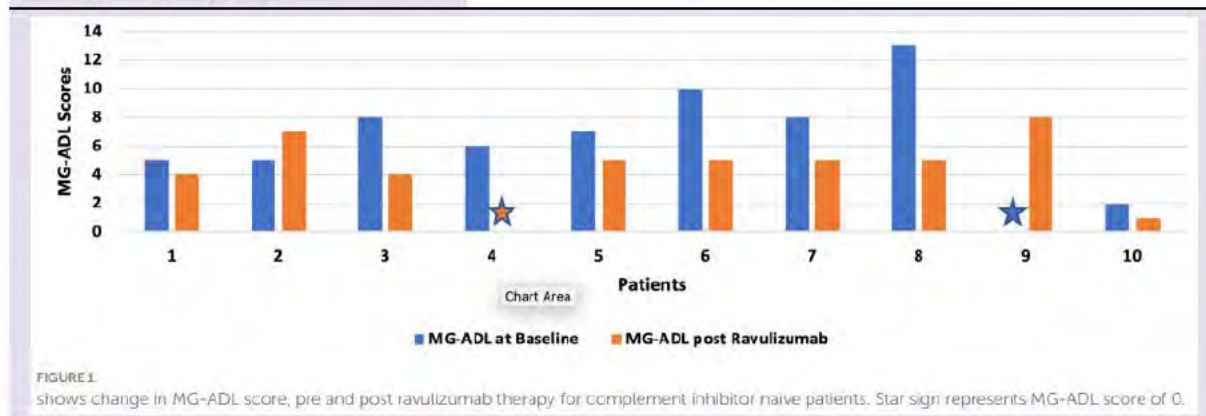
W retrospektywnym badaniu *Katyal 2024* przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej dla leczenia rawulizumabem uprzednio nieleczonych ekulizumabem (N=10), w tym podgrupę, która była uprzednio leczona EFG.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w niniejszym badaniu *Katyal 2024* była ocena aktywności choroby na podstawie skali MG-ADL. Oceniono zarówno klinicznie istotną poprawę w zakresie czynności dnia codziennego, jak i liczbę pacjentów, którzy osiągnęli minimalną ekspresję objawów (MG-ADL równy 0 lub 1). Przedstawiono również analizę dotyczącą zmian w dawkowaniu prednizonu oraz innych terapii immunosupresyjnych po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem.

Dane dotyczące efektywności praktycznej przedstawiono w tabeli.

Tabela 31. Skuteczność praktyczna rawulizumabu*; badanie retrospektywne *Katyal 2024* [60]

Wyniki skuteczności praktycznej		Rawulizumab*		
		Populacja ogólna (N=10 pts)	Pacjenci uprzednio leczonych EFG (n=3)	Pacjenci uprzednio nieleczonych EFG (n=7)
MG-ADL, średnia (SD)	Okres wyjściowy	6,4 (3,74)	7,66 (3,7)	5,85 (3,57)
	Po leczeniu RAV	4,4 (2,4)	5,33 (1,24)	4 (2,7)
Średni czas od dawki nasycającej do oceny w miesiącach (SD)		4,6 (1,26)	4,33 (0,47)	4,42 (0,97)
Liczbę pacjentów z MSE (MG-ADL: 0 lub 1)		2 (20%)	0 (0%^)	2 (28,6%^)
Liczbę pacjentów z klinicznie istotną redukcją MG-ADL (>2 pkt.)		6 (60%)	1 (33,3%^)	5 (71,4%^)



Okres wyjściowy	20,44 (11,69)	-	-
-----------------	---------------	---	---

Wyniki skuteczności praktycznej		Rawulizumab*		
		Populacja ogólna (N=10 pts)	Pacjenci uprzednio leczonych EFG (n=3)	Pacjenci uprzednio nieleczonych EFG (n=7)
Redukcja dziennej dawki prednizonu, średnia (SD)	Po leczeniu RAV	15,55 (17,21)	-	-
Średni czas trwania terapii prednizonem w miesiącach (SD)		4,7 (1,20)	-	-

*Przedstawiono tylko dla pacjentów uprzednio nieleczonych ekulizumabem; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie 10 pacjentów uprzednio nieleczonych ekulizumabem odnotowano 2 pkt. redukcję średniego wyniku MG-ADL, będąca zmianą klinicznie istotną (wartość wyjściowa: $6,4 \pm 3,74$ vs $4,4 \pm 2,4$ po leczeniu RAV). U 6 z 10 pacjentów (60%) wystąpiła klinicznie istotna poprawa (redukcja MG-ADL o >2 punkty), a u dwóch pacjentów (20%) osiągnięto minimalną ekspresję objawów. Średni czas od przyjęcia dawki nasycającej do oceny MG-ADL po zastosowanej terapii rawulizumabem wynosił $4,6 \pm 1,26$ miesiąca.

W podgrupie pacjentów (N=3 pts.), którzy przeszli z EFG na RAV, po zastosowanym leczeniu oceniana interwencją uzyskano istotną redukcję średniego wyniku MG-ADL tj. redukcja o 2,33 pkt. względem wartości wyjściowej.

U 8 z 9 pacjentów możliwe było zmniejszenie dawki prednizonu po rozpoczęciu terapii rawulizumabem. Średnie dzienne zapotrzebowanie na prednizon spadło z dawki wyjściowej wynoszącej 20,44 mg/dobę do 15,55 mg/dobę w okresie średnio 4,7 miesiąca.

6.4.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa po zastosowaniu rawulizumabu w leczeniu populacji z gMG AChR-Ab+ zestawiono w tabeli poniżej.

Przerwanie leczenia rawulizumabem odnotowano u jednego pacjenta, w podgrupie wcześniej nieleczonej ekulizumabem. Leczenie rawulizumabem zostało przerwane z powodu pogorszenia wyniku MG-ADL. Czas od dawki nasycającej do przerwania terapii wynosił 3 miesiące.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa rawulizumabu; badanie retrospektywne Katyal 2024 [60]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu	RAV [N=18]
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	4 (22,2*)
▪ Ból głowy	3 (16,7*)
▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych oraz biegunka	1 (5,6*)
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	0 (0)
Rezygnacja z leczenia ogółem, n (%)	1 (5,6*)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane odnotowano łącznie u 4 pacjentów, z czego u 3 pts. wystąpił ból głowy, natomiast u jednego chorego infekcja górnych dróg oddechowych oraz biegunka. Wszystkie działania niepożądane miały łagodny charakter, bez konieczności przerwania leczenia (pacjenci tolerowali kolejne wlewy leku). U żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Pozostałych 14 pacjentów dobrze tolerowało leczenie, bez udokumentowanych działań niepożądanych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną kohortę pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

6.5. Badanie Stascheit 2025

Celem prospektywnego, kohortowego badania Stascheit 2025 [62] była ocena efektywności praktycznej stosowania rawulizumabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 41 pacjentów leczonych rawulizumabem oraz 21 leczonych efgartigimodem. Pacjenci zostali prospektywnie włączeni do badania w okresie od stycznia do grudnia 2023 r. z dwóch ośrodków w Niemczech.

Autorzy wskazują o zewnętrznym źródle finansowania badania: granty w ramach: *Clinical Research Group 5023 „BECAUSE-Y Berlin Center for Diagnosis, Understanding and Treatment of Antibody(Y)-mediated Neurologic Diseases”* oraz *Innovative Medizinische Forschung* przy *Medizinische Universität Münster* oraz fundacja *Einstein Foundation Berlin*.

Prezentacja wyników w ramach niniejszej analizy koncentruje się wyłącznie na wynikach dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu (zgodnie z predefiniowanym schematem PICOS). Wyniki dla efgartigimodu nie stanowią przedmiotu oceny (nieadekwatna grupa kontrolna), wobec powyższego odstąpiono od ich przedstawienia.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej badania.

Tabela 32. Charakterystyka badania Stascheit 2025 [62]

Badanie Stascheit 2025 [62]		
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie obserwacyjne, kohortowe, 2 ośrodki w Niemczech	
Ocena wg NOS	6/9 gwiazdek (szczełowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.3.2)	
Źródło finansowania	<i>Clinical Research Group 5023 „BECAUSE-Y Berlin Center for Diagnosis, Understanding and Treatment of Antibody(Y)-mediated Neurologic Diseases”</i> oraz <i>Innovative Medizinische Forschung</i> przy <i>Medizinische Universität Münster</i> oraz fundacja <i>Einstein Foundation Berlin</i> .	
Interwencja	Terapia rawulizumabem lub efgartigimodem [‡] (pacjenci naïve) podawana w 2 ośrodkach niemieckich od stycznia do grudnia 2023 r. Brak danych dotyczących zastosowanego dawkowania RAV; mając jednak na uwadze podawanie leku w ramach szpitali można spodziewać się podawania leku zgodnie z ChPL.	
Populacja	Kryteria włączenia	▪ Pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) oraz dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+); ▪ Rozpoznanie MG zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi (<i>Narayanaswami 2021, Wiendl 2023</i>); ▪ Zgoda na udział w badaniu; ▪ Pacjenci nie byli wcześniej leczeni rawulizumabem lub efgartigimodem w momencie włączenia do badania (pacjenci naïve).
	Kryteria wyłączenia	Brak danych
Charakterystyka wyjściowa populacji		Rawulizumab
Wielkość próby, N		41
Wiek w latach, mediana (IQR)		69,00 (47,00–77,00)
Wczesna postać miasteny (ang. <i>early-onset MG</i>), n (%)		16 (39,0)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	14 (34,1)
	Kobiety	27 (65,9)
Masa ciała w kg, mediana (IQR)		77,00 (60,00–88,00)

Badanie Stascheit 2025 [62]		
Czas trwania choroby w latach*, mediana (IQR)		7,00 (3,00–10,00)
Klasyfikacja MGFA podczas skryningu, n (%)	II	10 (24,4)
	III	27 (65,9)
	IV	4 (9,8)
Wcześniejszy zabieg tymektomii, n (%)		25 (61,0)
Obecność grasiczaka**, n (%)		7 (19,4)
Liczba punktów MG-ADL, mediana (IQR)		9,00 (7,00–12,00)
Liczba punktów QMG, mediana (IQR)		14,50 (11,00–19,25)
Liczba punktów oceny jakości życia wg MG-QoL-15, mediana (IQR)		22,50 (19,00–26,50)
Stosowanie wcześniej ≥ 1 terapii IST, n (%)		41 (100)
Wcześniejsze terapie MG w okresie wyjściowym, n (%)	Glikokortykosteroidy (GKS)	26 (63,4)
	Terapia immunosupresyjna	27 (65,9)
	Rytuksymab	5 (12,2)
	GKS + IST	20 (48,8)
	Brak stosowania GKS + brak stosowania IST	8 (19,5)
Oporna postać MG w okresie wyjściowym [^] , n (%)		23 (59,0)

‡Grupa EFG nie stanowi przedmiotu oceny; odstąpiono od ich przedstawienia; *Czas trwania choroby zdefiniowano jako okres od rozpoznania do punktu wyjściowego. **Dane dotyczące obecności grasiczaka odnoszą się do liczby pacjentów w danej grupie, niezależnie od tego, czy wykonano tymektomię. Nie można wykluczyć obecności grasiczaka u pacjentów bez tymektomii, jednak w tomografii komputerowej klatki piersiowej nie stwierdzono jego obecności; [^] Status oporności został zdefiniowany zgodnie z randomizowanym badaniem fazy 3 dla ekulizumabu (REGAIN): rozpoznanie uogólnionej miastonii AChR-Ab+ z wynikiem MG-ADL >5 pkt. w okresie wyjściowym oraz historią ≥ 2 terapii immunosupresyjnych, lub ≥ 1 terapii immunosupresyjnej w połączeniu z IVIg lub plazmaferezą podawaną ≥ 4 razy w roku przez 12 miesięcy bez uzyskania kontroli objawów.

Do badania włączono 40 pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab+), którzy po raz pierwszy otrzymali terapię rawulizumabem. Mediana wieku pacjentów wyniosła 69 lat (IQR=47-77 lat) z przewagą kobiet (65,9%) oraz z medianą czasu trwania choroby wynoszącą 7 lat (IQR=3-10 lat). Wszyscy pacjenci (100%) byli wcześniej leczeni ≥ 1 terapią immunosupresyjną: 63,4% pacjentów GKS oraz 65,9% pacjentów IST, a prawie połowa uczestników badania obie te terapie (GKS+IST). Terapia rytuksymabem została zastosowana uprzednio jedynie u 12,2% chorych.

Zabieg tymektomii przeprowadzono u 61%, a jedynie u 19,4% stwierdzono obecność grasiczaka. Mediana wyjściowej wartości MG-ADL wynosiła 9 pkt., zaś QMG wynosiła 14,5 pkt. Większość pacjentów prezentowała co najmniej umiarkowaną ciężkość choroby: MGFA II – 24,4% [n = 10], MGFA III – 65,9% [n = 27], MGFA IV – 9,8% [n = 4]. Mediana wyjściowego wyniku oceny jakości życia wg MG-QoL-15 wynosiła 22,5 pkt.

Ponadto ponad połowa pacjentów (59%) spełniała kryteria oporności na leczenie (zgodnie z definicją zastosowaną w randomizowanym badaniu REGAIN dla ekulizumabu).

6.5.1. Skuteczność praktyczna

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Stascheit 2025 [62] przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej leczenia rawulizumabem dla 10-tygodniowego okresu leczenia.

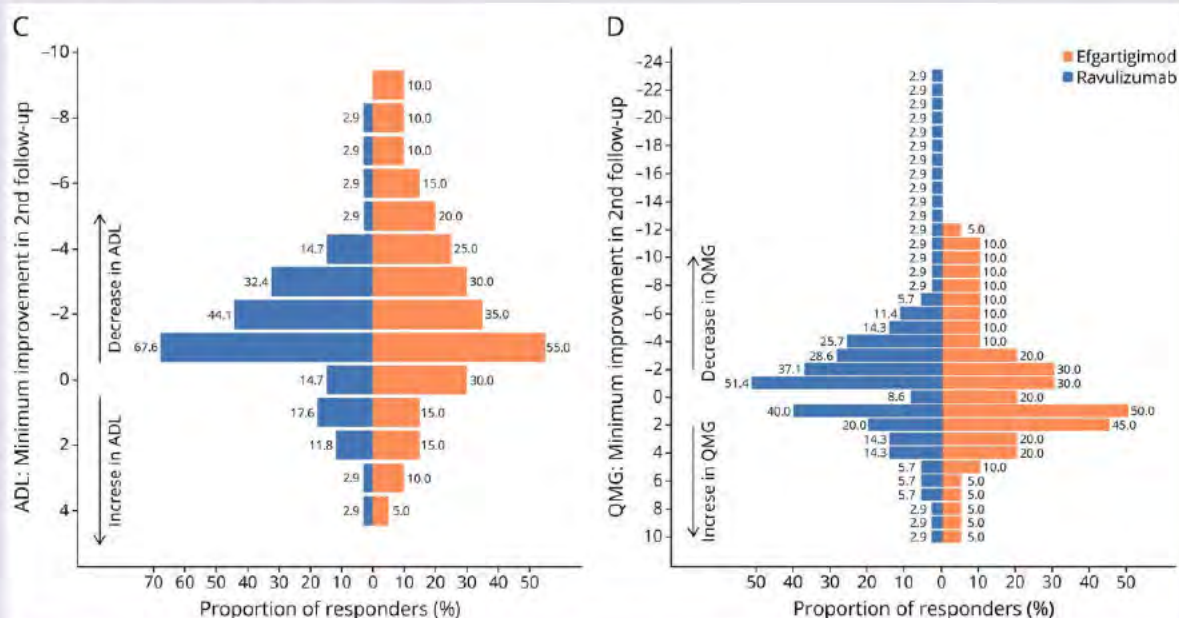
Pacjenci leczeni rawulizumabem byli monitorowani w 2. i 10. tygodniu od rozpoczęcia terapii. Celem wizyt kontrolnych była ocena wczesnych korzyści terapeutycznych wynikających z zastosowanego leczenia wnioskowaną interwencją.

Ocena skuteczności praktycznej przedstawiona w tabeli poniżej dotyczy krótkoterminowej oceny aktywności choroby na podstawie skali MG-ADL oraz QMG. Wyniki przedstawiono jako różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych po 2 tyg. oraz po 10 tyg. Przedstawiono również odsetki pacjentów, u których uzyskano poprawę w zakresie MG-ADL (redukcja o ≥ 2) oraz QMG (redukcja o ≥ 3 pkt.). Odstąpiono natomiast od analizy biomarkerów predykcyjnych, które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Skuteczność praktyczna rawulizumabu*; badanie prospektywne Stascheit 2025 [62]

Wyniki skuteczności praktycznej		Rawulizumab [N=41]	
		Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej (95% CI)	
		Wyniki dla 2 tygodnia	Wyniki dla 10 tygodnia
MG-ADL	▪ Nieskorygowana	-1,36 (-2,07; -0,65)	-1,35 (-2,15; -0,55)
	▪ Skorygowana o wiek i płeć	-1,17 (-2,07; -0,28)	-1,55 (-2,58; -0,53)
QMG	▪ Nieskorygowana	-1,54 (-3,31; 0,23)	-1,06 (-2,86; 0,75)
	▪ Skorygowana o wiek i płeć	-2,30 (-4,56; -0,04)	-1,80 (-4,09; 0,49)
Odpowiedź na leczenie, %	≥ 2 pkt. poprawa MG-ADL	-	44%
	≥ 3 pkt. poprawa QMG	-	29%
Odsetki pacjentów z MSE (MG-ADL ≤ 2)		-	14%



Wykres C: Odpowiedź na leczenie wg MD-ADL (% pacjentów) po 10 tyg. leczenia RAV oraz 8 tyg. EFG; Wykres D: Odpowiedź na leczenie wg QMG (% pacjentów) po 10 tyg. leczenia RAV oraz 8 tyg. EFG

*Przedstawiono tylko dla pacjentów uprzednio nieleczonych ekulizumabem;

Zastosowane leczenie ocenianą interwencją wiązało się z istotną statycznie poprawą wyników w skali MG-ADL już po 2 tyg. (-1,36 pkt.; 95% CI: -2,07; -0,65), a następnie 10 tyg. (-1,35 pkt.; 95% CI: -2,15; -0,55) terapii w porównaniu do wartości wyjściowych. Uzyskana poprawa wyników MG-ADL była obserwowana u wszystkich pacjentów, ale nie osiągnęła progu istotności klinicznej. Wyniki QMG uzyskane po dwóch oraz dziesięciu

tygodniach leczenia rawulizumabem wykazały niewielki spadek liczby punktów względem wartości wyjściowych dla QMG odpowiednio -1,54 pkt. po 2 tyg. oraz -1,06 pkt po 10 tyg. Korekta oszacowań efektu o wiek i płeć nie dostarczyła dowodów na wyższą skuteczność leku.

Klinicznie istotną poprawę, definiowaną jako redukcję o ≥ 2 punkty w skali MG-ADL lub ≥ 3 punkty w skali QMG, odnotowano u odpowiednio u 44% pacjentów (MG-ADL) i 29% (QMG) leczonych rawulizumabem. Odsetki z minimalną ekspresją objawów (MG-ADL ≤ 2) osiągnięto u 14% pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją.

6.5.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa po zastosowaniu rawulizumabu w leczeniu populacji z gMG AChR-Ab+ zestawiono w tabeli poniżej.

Rawulizumab był terapią dobrze tolerowaną, nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa rawulizumabu; badanie prospektywne *Stascheit 2025* [62]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu	RAV [N=41]
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	0 (0)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną kohortę pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wśród ograniczeń autorzy badania *Stascheit 2025* wymieniają stosunkowo niewielką liczebność próby oraz krótki okres obserwacji. Utrzymujące się korzyści kliniczne oraz identyfikacja biomarkerów predykcyjnych odpowiedzi na leczenie wymagają dalszych badań w większych, rzeczywistych kohortach.

6.6. Badanie *Rossini 2025*

Celem badania *Rossini 2025* [61] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG i obecnością AChR-Ab+ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 24 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie rawulizumabem w ramach rozszerzonego programu wczesnego dostępu (ang. *Expanded Early Access Program*, EAP) uruchomionego we Włoszech w marcu 2023 r. Celem EAP jest zapewnienie kwalifikującym się pacjentom z gMG dostępu do leczenia rawulizumabem przed jego formalnym zarejestrowaniem oraz wprowadzeniem do obrotu.

Badanie zostało przeprowadzone w 7 ośrodkach we Włoszech: *Sant'Andrea Hospital (Rome)*, *Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" (Palermo)*, *Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (Rome)*, *Cardarelli Hospital (Naples)*, *Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Pisa)*, *San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona (Salerno)*, and *San Filippo Neri Hospital (Rome)*. Autorzy wskazują brak zewnętrznego źródła finansowania.

Wszystkie ośrodki uczestniczące w badaniu uzyskały pisemną zgodę od każdego pacjenta na wykorzystanie zanonimizowanych danych klinicznych do celów badawczych. Zgodnie z wymaganiami programu EAP, leczenie rawulizumabem mogło zostać rozpoczęte wyłącznie po uzyskaniu akceptacji lokalnych komisji bioetycznych w każdym ośrodku.

Schemat dawkowania ocenianej interwencji był zgodny z ChPL dla leku Ultomiris® i zakładał podanie dawki nasycającej (dzień 1) drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących; podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane były co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg). Pacjenci zostali włączeni do badania w okresie od marca 2023 do grudnia 2024 r.

Poniżej przedstawione zostaną wyniki dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu zgodnie z predefiniowanym schematem PICO. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej badania.

Tabela 34. Charakterystyka badania Rossini 2025 [61]

Badanie Rossini 2025 [61]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (7 ośrodków we Włoszech) bez grupy kontrolnej
Ocena wg NICE	6/8 punktów (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.2)
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego finansowania
Interwencja	Dawkowanie rawulizumabu prowadzone zgodnie z ChPL dla Ultomirs®: Rawulizumab podawany dożylnie w oparciu o masę ciała pacjenta, rozpoczynając od dawki nasycającej wynoszącej 2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg. Następnie, po dwóch tygodniach, podawano drugą infuzję w dawce podtrzymującej 3000 mg, 3300 mg lub 3600 mg. Kolejne infuzje były realizowane co 8 tygodni ± 7 dni (tydzień 10, 18, 26 itd.) przez cały okres trwania badania. Wszystkie infuzje rawulizumabu odbywały się w trybie ambulatoryjnym w odpowiednich ośrodkach referencyjnych. Profilaktyka przed rozpoczęciem leczenia: przed rozpoczęciem terapii wszyscy pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (serogrupy A, C, W135, Y oraz B), przy czym szczepienie odbyło się co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką rawulizumabu. Alternatywnie, pacjenci otrzymywali odpowiednią profilaktykę antybiotykową przed rozpoczęciem leczenia i kontynuowali ją do zakończenia pełnego schematu szczepień. Dostępność leku: Rawulizumab był dostarczany przez firmę Alexion w ramach programu rozszerzonego wczesnego dostępu (EAP) realizowanego we Włoszech.
Populacja	Kryteria włączenia ▪ Leczenie rawulizumabem w ramach praktyki klinicznej rozpoczęte w programie EAP, z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 10 tygodni (tj. po trzeciej infuzji); ▪ Wiek ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody i rozpoczęcia leczenia; ▪ Klasyfikacja MGFA w okresie wyjściowym: IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb lub V. ▪ MG-ADL ≥ 6 pkt. w okresie wyjściowym. ▪ Brak poprawy lub pogorszenie po leczeniu kortykosteroidami oraz ≥ 1, ale nie więcej niż jednym dodatkowym niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym w odpowiednich dawkach i przez odpowiedni czas, przy utrzymujących się objawach lub działaniach niepożądanych wpływających na funkcjonowanie, ocenianych zarówno przez pacjenta, jak i lekarza prowadzącego, zgodnie z wymaganiami programu EAP.
	Kryteria wyłączenia ▪ Pacjenci wcześniej leczeni ekulizumabem oraz osoby uczestniczące w badaniu CHAMPION MG
Charakterystyka wyjściowa populacji	
Rawulizumab	
Wielkość próby, N	
24	
Wiek w latach, mediana (IQR)	
60,5 (52,5–67,5)	
Wiek w momencie diagnozy choroby, lata	Mediana (IQR)
	53 (38,5–61,5)
Płeć, n (%*)	Poniżej 50 lat, n (%)
	8 (33,3)
	Powyżej 50 lat, n (%)
	16 (66,7)
	Mężczyźni
	14 (58,3)
	Kobiety
	10 (41,7)
Czas trwania choroby w momencie włączenia do badania [lata], mediana (IQR)	
5 (2,5–7,6)	
Przeprowadzony zabieg tymektomii, n (%*)	
15 (62,5)	
Grasiczak, n (%*)	
14 (58,3)	

Badanie Rossini 2025 [61]		
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL	Średnia (SD)	9,37 (3,28)
	Mediana (IQR)	8,0 (6,0;12,0)
Wyjściowa liczba punktów QMG	Średnia (SD)	14,75 (4,64)
	Mediana (IQR)	14,5 (11,25–17,0)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA, n (%)	IIb	5 (20,8)
	IIIa	5 (20,8)
	IIIb	12 (50)
	IVa	-
	IVb	2 (8,3)
Stosowanie GKS w okresie wyjściowym, n (%)		22 (91,6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Do badania włączono łącznie 24 pacjentów z gMG AChR-Ab+, w tym 10 kobiet (41,7%) oraz 14 mężczyzn (58,3%), w wieku od 24 do 82 lat (z medianą wieku wynoszącą 60,5 lat), którzy otrzymali leczenie rawulizumabem w ramach programu EAP w okresie od marca 2023 r. do grudnia 2024 r. Główne cechy demograficzne i kliniczne przedstawiono w tabeli powyżej. Czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia badania wynosił od 4 miesięcy do 35 lat z medianą wynoszącą 5 lat (IQR: 2,5–7,6).

Wiek pacjentów w momencie diagnozy mieścił się w przedziale od 18 do 81 lat (z medianą równą 53 lat), przy czym u 8 pacjentów (33,3%) wystąpił przed 50. rokiem życia, a u 16 pacjentów (66,7%) po 50. roku życia. U większości pacjentów przeprowadzono tymektomię (62,5%) oraz stwierdzono obecność grasiczaka (58,3%). Średnia wyjściowa wartość MG-ADL wynosiła 9,37 pkt., zaś QMG wynosiła 14,75 pkt. Klasyfikacja MGFA w okresie wyjściowym kształtowała się następująco: MGFA IIb: 21%; MGFA IIIa: 21% oraz MGFA IIVb: 8,3%.

W momencie rozpoczęcia badania większość pacjentów otrzymywało leczenie glikokortykosteroidami (91,6%).

6.6.1. Skuteczność praktyczna

W retrospektywnym badaniu Rossini 2025 [61] przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności praktycznej terapii rawulizumabem dla 26-tygodniowego okresu obserwacji.

Mediana okresu obserwacji prezentowanych wyników skuteczności zastosowanej terapii rawulizumabem wyniosła 26 tygodni (IQR: 26–42), przy uwzględnieniu dwóch pacjentów, którzy przerwali leczenie (1 pacjent po 2 tygodniach tj. po drugiej infuzji; 1 pacjent, który zakończył terapię po 26 tygodniach tj. po piątej infuzji). Ze względów bezpieczeństwa obserwacja kliniczna była kontynuowana przez cały okres badania również u pacjentów, którzy przerwali leczenie.

W badaniu zastosowano następujące skale kliniczne specyficzne dla gMG, oceniane przez wykwalifikowanych klinicystów zgodnie z praktyką każdego ośrodka i wytycznymi programu EAP:

- MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*);
- QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*);
- MGC (ang. *Myasthenia Gravis Composite*).

Dane zbierane były retrospektywnie w okresie wyjściowym oraz w każdym momencie podania infuzji, aż do ostatniej wizyty kontrolnej, we wszystkich ośrodkach uczestniczących w badaniu. Minimalna ekspresja objawów (ang. *Minimal Symptom Expression*, MSE) oceniana była dla każdego pacjenta na zakończenie obserwacji.

Głównym punktem końcowym w badaniu *Rossini 2025* była ocena aktywności choroby na podstawie skali MG-ADL oraz QMG (zmiany wyników w czasie tj. po 2., 10., 18. oraz 26 tyg.). Oceniono również uzyskanie klinicznej odpowiedzi na leczenie w ww. skalach definiowanej jako odsetki pacjentów, którzy w każdym punkcie obserwacji wykazali:

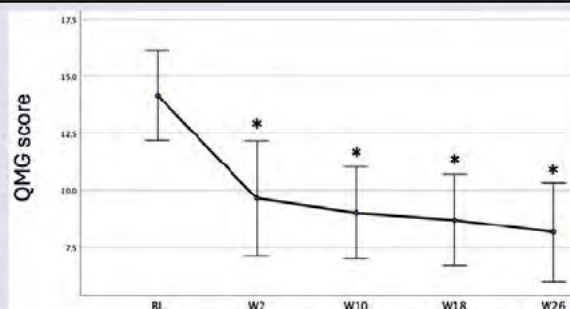
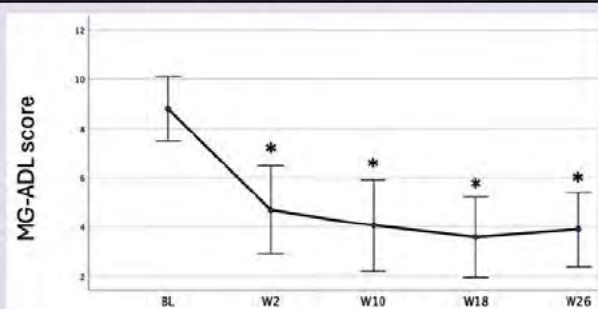
- redukcję o co najmniej 3 punkty w skali MG-ADL;
- redukcję o co najmniej 5 punktów w skali QMG.

Definicja MSE zdefiniowano jako uzyskanie wyniku MG-ADL równego 0 lub 1. Przedstawiono również analizę dotyczącą zmian w dawkowaniu prednizonu (redukcja dawki, przerwanie leczenia) oraz innych terapii immunosupresyjnych po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem oraz porównanie zapotrzebowania na cykle IVIg lub plazmaferezy w roku poprzedzającym leczenie oraz w trakcie terapii rawulizumabem.

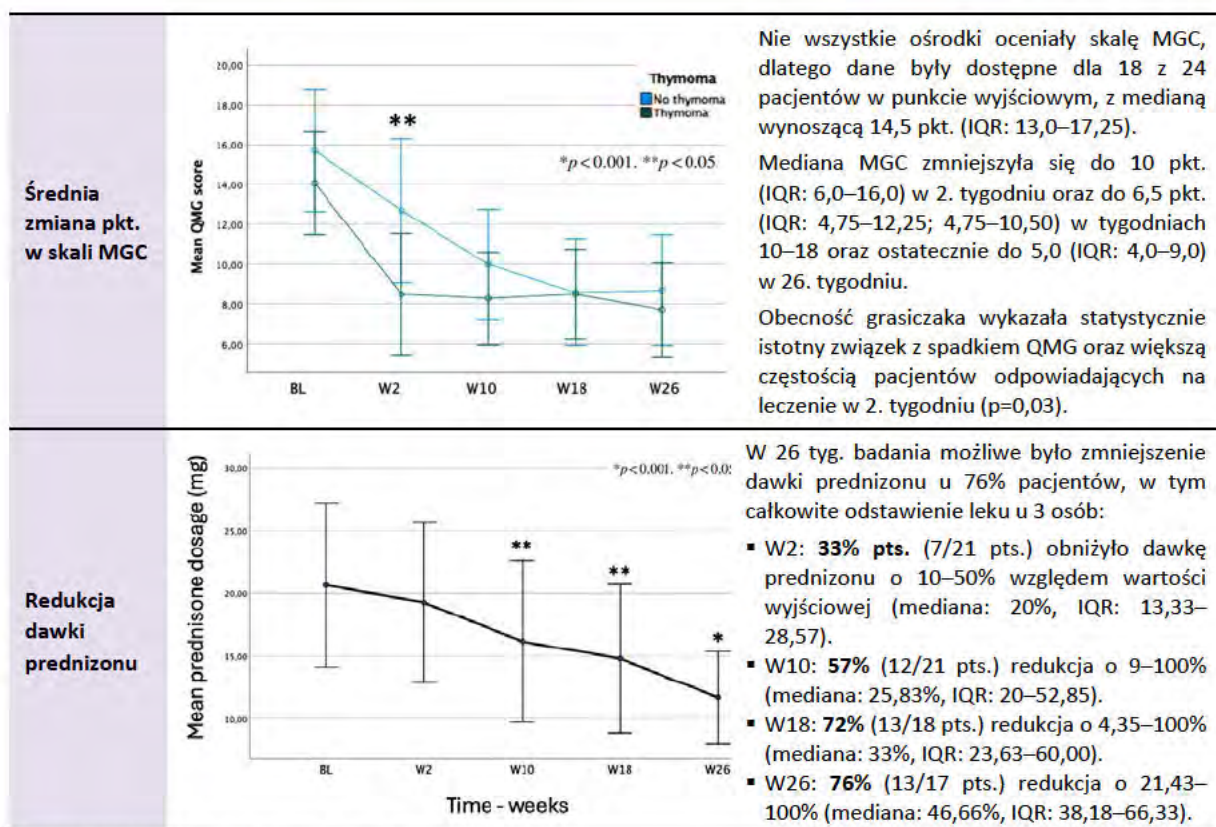
Dane dotyczące efektywności praktycznej przedstawiono w tabeli.

Tabela 35. Skuteczność praktyczna rawulizumabu* dla 26-tyg. okresu obserwacji; badanie *Rossini 2025* [61]

Wyniki skuteczności praktycznej		Rawulizumab [N=24]			
		Różnica zmian względem wartości wyjściowej			
		2 tydzień	10 tydzień	18 tydzień	26 tydzień
MG-ADL	▪ MD (95% CI)	-4 (-4,98; -3,01)	-5,29 (-6,50; -4,08)	-5,91 (-7,00; -4,83)	-5,58 (-6,83; -4,33)
	▪ Mediana (IQR)	-3,0 (-5,75; -2,00)	-5,0 (-6,0; -4,0)	-6,0 (-7,5; -4,25)	-5,5 (-7,75; -3,25)
QMG	▪ MD (95% CI)	-4,5 (-5,76; -3,23)	-5,75 (-6,99; -4,50)	-6,21 (-7,57; -4,84)	-6,62 (-8,15; -5,09)
	▪ Mediana (IQR)	-4,5 (-7,0; -2,25)	-5,5 (-8,0; -3,25)	-6,0 (-8,8; -4,0)	-7,0 (-8,0; -4,0)
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	≥3 pkt. poprawa MG-ADL	17/24 (70,8)	19/24 (79,2)	17/22 (77,3)	17/21 (81)
	≥5 pkt. poprawa QMG	bd (50)	15/24 (62,5)	14/22 (63,6)	14/21 (66,7)
MSE (MG-ADL równy 0 lub 1), n/N (%)		6/24 (25)	-	-	9/24 (37,5)



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



^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że leczenie rawulizumabem jest skuteczną terapią w zakresie oceny czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL oraz ilościowej ocena nasilenia klinicznych objawów miastении wg skali QMG. U pacjentów leczonych przez 26 tyg. ocenianą interwencję odnotowano statystycznie istotną poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL oraz QMG ($p<0,001$). Statystycznie istotna poprawa stanu klinicznego (MG-ADL, QMG) obserwowano była już po 2. tygodniach od rozpoczęcia leczenia ($p<0,001$) i utrzymywała się w ciągu całego okresu leczenia.

W analizowanej populacji pacjentów leczonych RAV zaobserwowano wysokie odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi klinicznej w skali MG-ADL (14/21 pts.; 81%) oraz QMG (14/21; 66,7%).

Ponadto, autorzy badania wskazują, że obecność grasiczaka była istotnie związana ze spadkiem wyniku QMG oraz większą częstością pacjentów odpowiadających na leczenie w 2. tygodniu ($p=0,03$). Minimalna ekspresja objawów (MSE) została osiągnięta u 37,5% pacjentów podczas ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej.

Warto podkreślić, że obserwowana skuteczność rawulizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej ma korzystny wpływ na zmniejszenie zastosowanych dawek terapii immunosupresyjnych, w tym GKS. Redukcja dawki prednizonu była możliwa, aż u 76% pacjentów. Dodatkowo, w trakcie badania jeden pacjent był w stanie zmniejszyć dzienną dawkę azatiopryny, a inny – dzienną dawkę mykofenolanu mofetylu. Żaden pacjent nie odstawił całkowicie niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Jeden pacjent, który w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia RAV otrzymał 9 cykli plazmaferezy (PLEX), w trakcie badania wymagał 2 cykli PLEX oraz czasowego zwiększenia dziennej dawki GKS.

Podsumowując, dostępność rawulizumabu w ramach programu EAP umożliwił ocenę skuteczności i tolerancji rawulizumabu u 24 pacjentów z gMG AChR-Ab+ w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Uzyskane wyniki badania Rossini 2025 potwierdzają wysoką skuteczność udowodnioną w badaniu eksperymentalnym CHAMPION MG oraz spójnie wskazują, że rawulizumab w praktyce klinicznej:

- prowadzi do poprawy wyników w skalach klinicznych dedykowanych ocenie pacjentów z gMG ,

- uzyskana poprawa MG-ADL, QMG jest szybka – obserwowana w ciągu pierwszych dwóch tygodni oraz utrzymuje się stabilnie przez kolejne sześć miesięcy,
- umożliwia istotną redukcję terapii steroidowej.

6.6.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa po zastosowaniu rawulizumabu w leczeniu populacji z gMG AChR-Ab+ zestawiono w tabeli poniżej.

Łącznie trzech pacjentów (12,5%) przerwało leczenie rawulizumabem:

- 1 pacjent z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, który przerwał leczenie, ponieważ nie odniósł żadnych korzyści klinicznych ze stosowania rawulizumabu,
- 1 pacjent, u którego wystąpił zespół Stevensa-Johnsona po drugiej infuzji,
- 1 pacjent z łagodną i niesatysfakcjonującą poprawą, który zdecydował się zakończyć leczenie.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa rawulizumabu; badanie Rossini 2025 [61]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu	RAV [N=24]
Zdarzenia niepożądane:	-
▪ Zakażenia ogółem, n (%*)	5 (20,83)
▪ Łuszczycowe zapalenie stawów, n (%*)	1 (4,2%)
Zaostrzenie objawów gMG, n (%*)	1 (4,2)
Rezygnacja z leczenia ogółem, n (%)	3 (12,5)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W 38. tygodniu badania u 1 pacjenta wystąpiło zaostrzenie objawów miastonii bez widocznego czynnika wyzwalającego. Leczenie obejmowało dwa cykle plazmaferezy (PLEX), dodatkową dawkę rawulizumabu oraz zwiększenie dziennej dawki steroidów z 15 mg do 37,5 mg. Pacjent kontynuował terapię rawulizumabem i podczas ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej (tydzień 58) wykazywał dobrą kontrolę objawów, z możliwością redukcji dawki steroidów do 15 mg.

Łącznie u 5 pacjentów (20,8%) odnotowano wystąpienie AEs w postaci zakażeń: zapalenie oskrzeli (1 pacjent), zapalenie pęcherza moczowego (1 pacjent), zapalenie płuc (1 pacjent), półpasiec (1 pacjent) oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (1 pacjent), które prawdopodobnie związane było z zakażeniem toksoplazmą. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniej terapii. Pacjent z zapaleniem tęczówki jest poddawany specyficznemu leczeniu toksoplazmozy ocznej.

Ponadto, u jednego pacjenta wystąpiły bóle stawów i wysięki stawowe, z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów, które prawdopodobnie zostało wywołane zmniejszeniem dawki leczenia GKS (z 25 mg do 5 mg dziennie podczas 6. infuzji, 34. tydzień), po około 16 latach stosowania prednizonu w dawce >20 mg dziennie.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną kohortę pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

6.7. Badanie Vilciu 2025

Badanie Vilciu 2025 [69] stanowi opis serii przypadków, w którym analizowano efektywność praktyczną rawulizumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z Rumunii, u których zdiagnozowano gMG AChR-Ab+.

Do analizowanego badania włączono 6 pacjentów z Rumunii, którzy otrzymywali leczenie RAV+SoC w ramach programu wczesnego dostępu (ang. *Expanded Early Access Program*, EAP) w okresie od stycznia 2023 do października 2024 r. Celem badania *Vilciu 2025* było przedstawienie skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Program dostępu w ramach EAP oraz opracowanie tekstu medycznego zostały sfinansowane przez firmę AstraZeneca (sponsorzy nie mieli wpływu na projekt badania, gromadzenie, analizę lub interpretację danych, ani na decyzję o opublikowaniu wyników). Od wszystkich pacjentów uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu.

Schemat dawkowania ocenianej interwencji był zgodny z ChPL dla leku Ultomiris® i zakładał podanie dawki nasycającej (dzień 1) drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących; podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące (3300 mg) podawane były co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2700 mg).

Poniżej przedstawione zostaną wyniki dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu zgodnie z predefiniowanym schematem PICO. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej badania.

Tabela 36. Charakterystyka badania *Vilciu 2025* [69]

Badanie <i>Vilciu 2025</i> [69]	
Rodzaj badania	Opis serii przypadków w ramach programu wczesnego dostępu w Rumunii
Ocena wg NICE	4/8 punktów (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.2)
Źródło finansowania	Program dostępu w ramach EAP oraz opracowanie tekstu medycznego zostały sfinansowane przez firmę AstraZeneca (sponsorzy nie mieli wpływu na projekt badania, gromadzenie, analizę lub interpretację danych, ani na decyzję o opublikowaniu wyników).
Interwencja	Rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia. Zastosowany schemat dawkowania rawulizumabu zgodnie z ChPL dla Ultomiris®. Rawulizumab podawany dożylnie, rozpoczynając od dawki nasycającej wynoszącej 2700 mg. Następnie, po dwóch tygodniach, podawano drugą infuzję w dawce podtrzymującej 3300 mg. Kolejne infuzje były realizowane co 8 tygodni przez cały okres trwania badania. SoC: terapia immunosupresyjna: kortykosteroidy (metyloprednizon, deksametazon), azatiopryna lub przyjmujące inhibitory acetylocholinoesterazy (pirydostygmina) mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania, jak również w razie konieczności zastosować leczenie ratunkowe IVIg, PLEX. Wszyscy pacjenci otrzymali szczepionkę przeciwko meningokokom, która jest skierowana przeciwko różnym serotypom <i>Neisseria meningitidis</i>, około miesiąc przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem. Schemat szczepień został zakończony wraz z całym cyklem, w tym szczepionką czterowalentną skoniugowaną przeciwko serogrupom meningokoków A, C, Y i W oraz szczepionką przeciwko serogrupie meningokoków B.
Populacja	Kryteria włączenia ▪ Dorośli pacjenci z zdiagnozowaną miastenią uogólnioną ▪ Dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinie (AChR) ▪ Leczenie rawulizumabem w ramach EAP (Rumunia) w okresie styczeń 2023 – październik 2024
	Kryteria wyłączenia ▪ Brak danych
Charakterystyka wyjściowa populacji	
Wielkość próby, N	6
Zakres wieku w momencie diagnozy choroby, lata	15-35
Obecność grasiczaka, n (%)	0 (0)

Badanie Vilciu 2025 [69]		
Płeć, n (%*)	Mężczyźni	2 (33,3)
	Kobiety	4 (66,7)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA, n (%*)	Ila	2 (33,3)
	IIb	4 (66,7)
Uprzednio stosowane GKS, n (%*)		6 (100)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Do badania włączono łącznie 6 pacjentów z gMG AChR-Ab+, w tym 4 kobiety (66,7%) oraz 2 mężczyzn (33,3%), którzy otrzymali leczenie rawulizumabem w ramach rumuńskiego EAP. Wiek w momencie wystąpienia choroby wahał się od 15 do 35 lat. U dwóch pacjentów stwierdzono ciężkość choroby na poziomie Ila, a u czterech na poziomie IIb zgodnie z klasyfikacją MGFA. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, w tym GKS (100%).

6.7.1. Skuteczność praktyczna

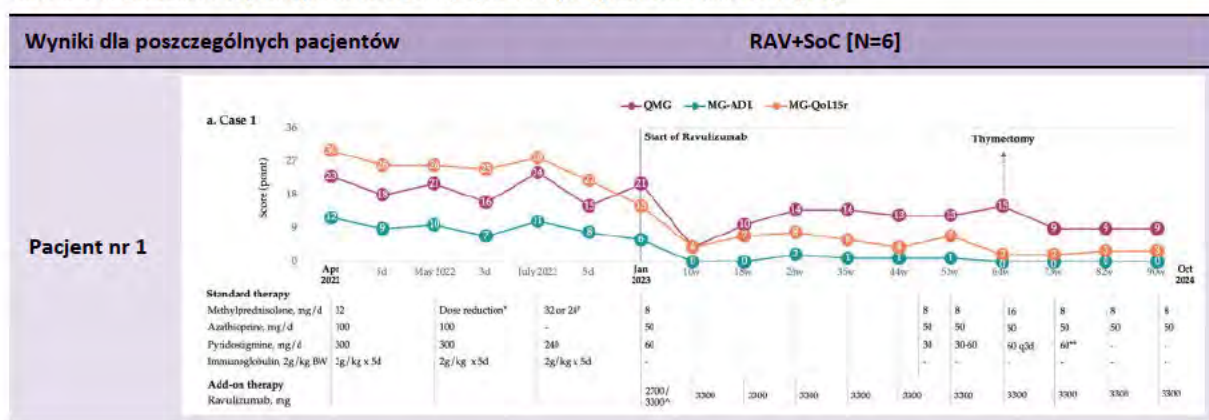
W retrospektywnym badaniu Vilciu 2025 [69] przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności praktycznej terapii RAV+SoC. Zastosowany okres obserwacji zawierał się w zakresie od 26 do 90 tygodni.

Wyniki pacjentów oceniano na początku terapii oraz co 8 tygodni, wykorzystując skale kliniczne specyficzne dla gMG: QMG, MG-ADL, jak również MG-QoL-15r dla jakości życia. Wyniki dla analizowanych w badaniu opisów przypadków zostały kompleksowo przeanalizowane w celu podsumowania kluczowych cech pacjentów, opisanie schematów leczenia oraz wskazania istotnych obserwacji klinicznych.

Przedmiotem oceny były zarówno zmienne ciągłe (zmiany względem wartości wyjściowych) dla skali: QMG, MG-ADL, MG-QoL-15r, jak również zmienne dichotomiczne (odsetki pacjentów zdefiniowanych jako 'responders' tj. którzy uzyskali kliniczną odpowiedź tj. ≥ 3 pkt. redukcję w skali MG-ADL; ≥ 5 pkt. redukcja w skali QMG). Minimalna kliniczna poprawa została zdefiniowana jako ≥ 2 pkt. redukcja w skali MG-ADL oraz ≥ 3 pkt. redukcja w skali QMG względem wartości wyjściowych.

Dane dotyczące efektywności praktycznej RAV+SoC w populacji pacjentów z gMG AChR-Ab+ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; opis serii przypadków Vilciu 2025 [69]



Wyniki dla poszczególnych pacjentów

RAV+SoC [N=6]

Pacjent nr 2

b. Case 2



Standard therapy

Methylprednisolone, mg/d

Pyridostigmine, mg/d

Add-on therapy

Ravulizumab, mg

Pacjent nr 3

c. Case 3



Standard therapy

Methylprednisolone, mg/d

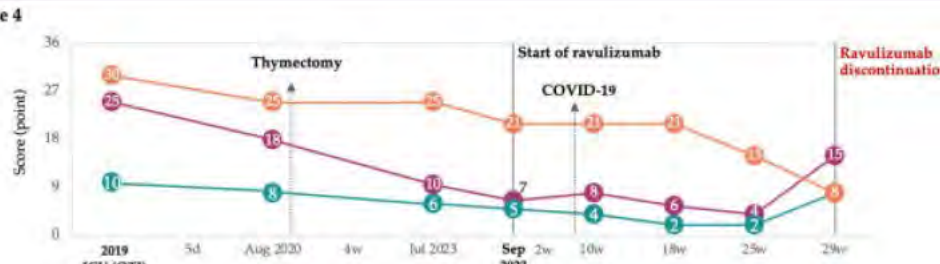
Pyridostigmine, mg/d

Add-on therapy

Ravulizumab, mg

Pacjent nr 4

d. Case 4



Standard therapy

Dexamethasone, mg/d

Methylprednisolone, mg/d

Pyridostigmine, mg/d

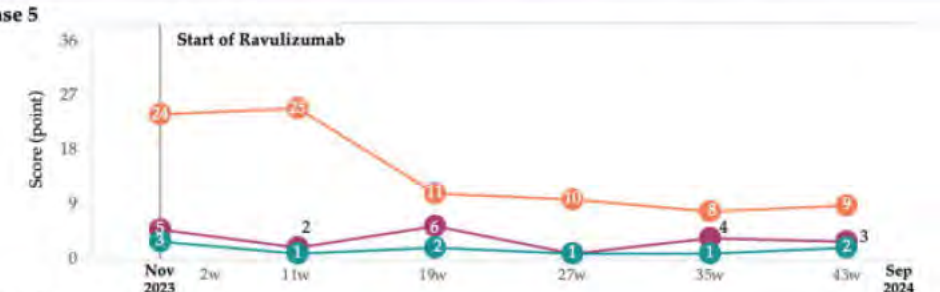
Immunoglobulin, g/kg BW

Add-on therapy

Ravulizumab, mg

Pacjent nr 5

e. Case 5



Standard therapy

Methylprednisolone, mg/d

Pyridostigmine, mg/d

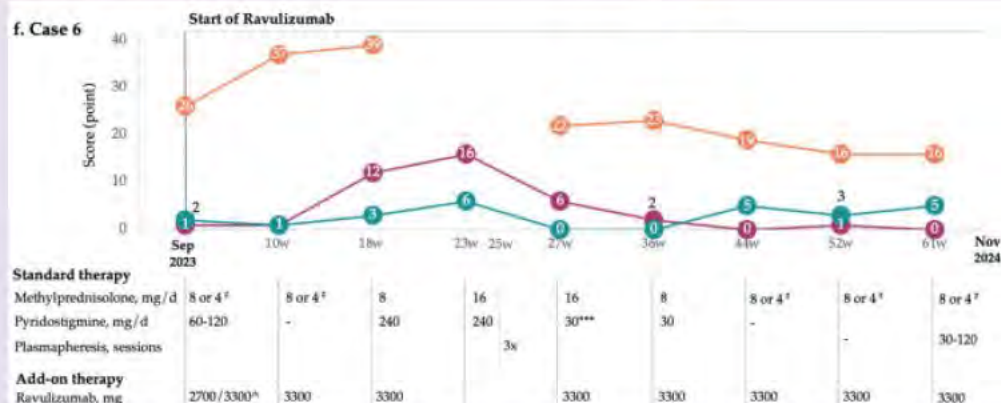
Add-on therapy

Ravulizumab, mg

Wyniki dla poszczególnych pacjentów

RAV+SoC [N=6]

Pacjent nr 6



Wyniki dla MG-ADL

Pięciu pacjentów (83,3%) doświadczyło szybkiej i trwałej poprawy objawów choroby mierzonej MG-ADL oraz QMG.

Obserwowana redukcja liczby punktów w skali MG-ADL w 26. tygodniu po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem wynosiła od -3 pkt. do -5 pkt. (z wyjątkiem 2 pacjentów, u których odnotowano jedynie minimalną poprawę z powodu niskiej liczby punktów w okresie wyjściowym). W szczególności u pacjenta nr 1 odnotowano redukcję wyniku MG-ADL o 6 pkt. w 60. i 90. tygodniu od rozpoczęcia leczenia; u pacjenta nr 2 redukcję o 4 pkt. w 62. tygodniu; natomiast pacjent nr 3 utrzymywał redukcję o -5 pkt. w 60. i 86. tygodniu.

Oprócz poprawy obserwowanej w wynikach MG-ADL należy podkreślić, że wszyscy pacjenci osiągnęli stan akceptowalny przez pacjenta, definiowany jako wynik MG-ADL równy dwa lub niższy. Dodatkowo potwierdza to skuteczność rawulizumabu w leczeniu miastonii, pokazując, że pacjenci doświadczyli poprawy klinicznej i osiągnęli poziom kontroli objawów uznawany przez nich za akceptowalny.

Wyniki dla QMG

Redukcje wyniku QMG różniły się w zależności od ciężkości choroby. Wynik w skali QMG spadł u trzech pacjentów (50%) w okresie leczenia, wzrósł u dwóch pacjentów (33,3%), a u 1 pacjenta pozostał stabilny (16,7%). Trzech pacjentów (50%) wykazało trwałą poprawę objawów miastonii po ≥60 tyg. leczenia.

U pacjenta nr 1 odnotowano istotny spadek o 7 pkt. (z 21 do 14 pkt.) w 26. tygodniu po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem, a następnie spadek o 6 punktów (z 15 w 64. tygodniu, kiedy pacjent przeszedł tymektomię, do 9 w 90. tygodniu). Poprawa deficytów miastenicznych uzyskana dzięki rawulizumabowi umożliwiła przeprowadzenie operacji bez ryzyka przełomu miastenicznego. Ten pacjent był jedynym, który przeszedł tymektomię w trakcie terapii rawulizumabem. Znaczącą redukcję (-9 pkt.) odnotowano u pacjenta nr 3 (z dziewięciu do zera) w całym okresie obserwacji. Wynik pacjenta nr 5 wskazują na redukcję o 4 pkt. (z pięciu do jednego) w 26. tygodniu, ale nieznacznie wzrósł (+2 pkt.) w 43. tygodniu. Ten niewielki wzrost wyniku QMG u pacjenta może być związany ze zmianami stylu życia, w tym zwiększoną aktywnością fizyczną oraz większym zaangażowaniem zawodowym i społecznym.

Wyniki dla MG-QoL-15r

W analizowanej populacji pacjentów przez cały okres leczenia odnotowano istotną redukcję liczby punktów w skali MG-QoL-15r (od -23 do -10 pkt.), wskazując na poprawę jakości życia (dotyczy wszystkich pacjentów). Pacjenci mogli powrócić do swoich codziennych aktywności, co wskazuje na znaczący postęp w kontroli miastonii oraz poprawę jakości ich życia.

Wnioski

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu *Vilciu 2025* to przypadki chorych z gMG o wczesnym początku, z obecnością dodatnich przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny oraz bez grasiczaka (nie-grasiczakowa postać MG). Pomimo różnic w czasie trwania choroby i chorobach współistniejących, u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, po dodaniu rawulizumabu do standardowego leczenia zaobserwowano klinicznie istotną i trwałą poprawę objawów uogólnionej miastonii (gMG) oraz zmniejszenie dawek kortykosteroidów.

^hObliczono na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania *Vilciu 2025* wskazują, że wiek wystąpienia choroby oraz czas jej trwania nie miały istotnego wpływu na uzyskaną skuteczność leczenia rawulizumabem. U większości pacjentów odnotowano klinicznie istotną poprawę w zakresie nasilenia objawów, zmniejszenie stosowania kortykosteroidów oraz poprawę ogólnej jakości życia. A tym samym można stwierdzić, że stosowanie rawulizumabu w ramach rzeczywistej praktyki

klinicznej stanowi skuteczną terapię w populacji pacjentów z gMG o wczesnym początku (ang. *early-onset myasthenia gravis*), niezależnie od czasu trwania choroby czy wieku jej wystąpienia.

Według autorów badania *Vilciu 2025* jest to pierwszy opis serii przypadków, która dostarcza informacji na temat wyników leczenia pacjentów z gMG AChR-Ab+ po zastosowaniu rawulizumabu jako terapii wspomagającej w rzeczywistych warunkach klinicznych w Rumunii, w ramach programu wczesnego dostępu (EAP).

6.7.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa podczas leczenia RAV+SoC w leczeniu populacji z gMG AChR-Ab+ zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa rawulizumabu; opis serii przypadków *Vilciu 2025* [69]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa	RAV+SoC [N=6]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%*)	1 (16,7)
Rezygnacja z leczenia ogółem, n (%)	1 (16,7)
Zaostrzenie choroby wymagające dodatkowych terapii ratunkowych n (%*)	1 (16,7)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

U jednego pacjenta wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem rawulizumabem (wymioty, biegunka, dreszcze), które ustąpiły w ciągu 24h po zastosowanym leczeniu objawowym, a także dwa do trzech epizodów zaostrzenia miastonii wymagające podania leków ratunkowych, w wyniku czego pacjent zrezygnował z leczenia (pacjent nr 4). U pozostałych pacjentów (5/6 pacjentów; 83,3%) nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ani zaostrzeń choroby wymagających dodatkowych terapii ratunkowych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną grupę pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

6.8. Rejestr SPOTLIGHT

Rejestr SPOTLIGHT (NCT04202341) jest prospektywnym, wieloośrodkowym (międzynarodowym) badaniem obserwacyjnym, w którym oceniane jest leczenie inhibitorami (C5) dopełniacza m.in. terapią rawulizumabem lub ekulizumabem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Do badania SPOTLIGHT planowane jest włączenie 500 pacjentów. Celem badania jest długoterminowa ocena efektywności praktycznej po zastosowaniu terapii inhibitorami (C5) dopełniacza, w tym rawulizumabem w oparciu ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany MG-ADL. Rejestr SPOTLIGHT został sfinansowany przez firmę *Alexion, AstraZeneca Rare Disease*.

Aktualnie dostępne są pierwsze wyniki rejestru opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych (*Howard 2025* [63], *Uzawa 2025* [64]) oraz materiałów konferencyjnych (*Narayanaswami 2025* [65, 66], *Keller 2024* [68], *Tandan 2025* [67]). Abstrakt konferencyjny *Nowak 2025* [159] został wyłączony z analizy z uwagi na brak danych dla grupy otrzymującej rawulizumab. Dodatkowo, w wyniku aktualizacji po MW zidentyfikowano dwa abstrakty konferencyjne: *Nowak 2025_a* [66] oraz *Juel 2025* [67] (przedstawione w rozdziale 6.8.3).

W publikacji *Howard 2025* [63] przedstawiono pierwsze wyniki rejestru SPOTLIGHT w populacji 189 pacjentów leczonych ekulizumabem, w tym również podgrupę, która przeszła na rawulizumab (*switch* z ECU na RAV). Mając na uwadze kryteria włączenia do programu lekowego dla ocenianej interwencji oraz brak refundacji ekulizumabu

w Polsce wyniki przedstawione w publikacji badanie Howard 2025 nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy. Powyższa publikacja została jednak włączona ze względu na dane dotyczące omawianego rejestru SPOTLIGHT.

Natomiast w publikacji Uzawa 2025 [64] przedstawiono, jaki wpływ ma wcześniejsze leczenie IVIg (dożylna immunoglobulina) i PLEX (plazmaferezy) na terapię ekulizumabem lub rawulizumabem w populacji gMG. Przedstawiono wyniki dla 219 pacjentów, z czego 106 chorych otrzymało IVIg lub PLEX w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem oraz 113 pacjentów nie otrzymało ww. terapii. W ramach analizowanych subpopulacji przedstawiono wyniki dla pacjentów leczonych: wyłącznie ECU, wyłącznie RAV (podgrupa pacjentów będąca przedmiotem oceny w ramach niniejszego opracowania) oraz tych, którzy przeszli z ECU na RAV.

Dodatkowe dane z rejestru SPOTLIGHT dla populacji pacjentów stosujących wyłącznie rawulizumab („ravu only”) zaczerpnięto z abstraktów konferencyjnych Narayanaswami 2025 [65, 66], Keller 2024 [68] oraz Tandan 2025 [67].

Wyniki zaprezentowane poniżej dotyczą efektywności praktycznej rawulizumabu (zgodnie z predefiniowanym schematem PICOS). Wyniki dla ekulizumabu lub switch z ECU na RAV nie stanowią przedmiotu oceny, wobec powyższego odstąpiono od ich przedstawienia/analizy.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz charakterystyki wyjściowej badania.

Tabela 38. Charakterystyka rejestru SPOTLIGHT (Howard 2025, Uzawa 2025 [63, 64])

Rejestr SPOTLIGHT (NCT04202341)	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe (rejestr)
Ocena wg NOS	8/9 gwiazdek (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.3.3)
Źródło finansowania	Alexion, AstraZeneca Rare Disease
Interwencja	Leczenie inhibitorami C5: wyłącznie rawulizumabem (oceniana interwencja), wyłącznie ekulizumabem[‡] oraz tych, którzy przeszli z ECU na RAV[‡]. Pacjenci z gMG włączeni do rejestru i uwzględnieni w tej analizie pochodzili wyłącznie ze Stanów Zjednoczonych i Kanady, ponieważ na dzień odcięcia danych (1 stycznia 2024 r.) rejestr nie obejmował jeszcze pacjentów z innych krajów. Publikacja Uzawa 2025 przedstawia wyniki dotyczące wpływu wcześniejszego leczenia IVIg (dożylna immunoglobulina) i PLEX (plazmaferezy) na terapię ekulizumabem lub rawulizumabem w populacji gMG.
Populacja	Kryteria włączenia Ogólne kryteria dotyczące populacji: ▪ Dorośli pacjenci z gMG w wieku ≥18 lat w momencie włączenia do badania, którzy byli obecnie lub wcześniej leczeni ekulizumabem lub rawulizumabem; ▪ Dostępność wyniku skali MG-ADL oraz klasyfikacji MGFA w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem; ▪ Zgoda na udział w badaniu. Kryteria dotyczące populacji w ramach analizy Uzawa 2025: ▪ Pacjenci włączeni do rejestru SPOTLIGHT na dzień 1 stycznia 2024 r. z ustaloną datą włączenia, którzy wypełnili dzienniki leczenia ekulizumabem i/lub rawulizumabem oraz formularze dotyczące terapii celowanej w celu identyfikacji wcześniejszego stosowania IVIg lub PLEX. ▪ Pacjentów, którzy zakończyli leczenie ekulizumabem lub rawulizumabem. Pacjentów podzielono na dwie grupy: ▪ Grupa, która stosowała IVIg lub PLEX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem, oraz grupa, które nie stosowała tych terapii. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla subpopulacji według zastosowanych terapii: wyłącznie rawulizumab, wyłącznie ekulizumab[‡], switch z ekulizumabu na rawulizumab[‡].

Rejestr SPOTLIGHT (NCT04202341)			
Kryteria wyłączenia		Pacjenci aktualnie uczestniczący w interwencyjnym badaniu klinicznym sponsorowanym przez Alexion dotyczącym leczenia gMG	
Charakterystyka wyjściowa populacji		Pacjenci wcześniej leczeni IVIg/PLEX	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia IVIg/PLEX
Wielkość próby, N		106	113
Płeć, n (%)	Kobiety	46 (43,4)	51 (45,1)
	Mężczyźni	60 (56,6)	62 (54,9)
Wiek w latach w momencie diagnozy MG	n	106	107
	Średnia (SD)	57,2 (19,3)	52,5 (19,3)
	Mediana (min; max)	61,0 (16,0; 92,0)	58,0 (12,0; 81,0)
Wiek w latach w momencie rozpoczęcia leczenia inhibitorami C5	n	106	107
	Średnia (SD)	61,4 (17,0)	59,8 (16,7)
	Mediana (min; max)	64,5 (25,0; 92,0)	64,0 (21,0; 84,0)
Rasa, n (%)	Biała	91 (85,8)	86 (76,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	6 (5,7)	11 (9,7)
	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,9)	1 (0,9)
	Azjatycka	1 (0,9)	0 (0,0)
	Inne/nieznane	7 (6,6)	15 (13,3)
Zastosowanie inhibitorów C5 po włączeniu do badania, n (%)	Rawulizumab (tylko)	20 (18,9)	16 (14,2)
	Ekulizumab (tylko)	50 (47,2)	61 (54,0)
	Switch	36 (34,0)	36 (31,9)
Przyjęcie szczepienia przeciw meningokokom, n (%)		106 (100)	110 (97,3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie	84 (79,2)	66 (58,4)
	Efgartigimod	8 (7,5)	3 (2,7)
	Doustne GKS i/lub IST	82 (77,4)	62 (54,9)
	Rytuksymab	2 (1,9)	6 (5,3)
	Rozanoliksyzumab	1 (0,9)	0 (0,0)
	Zilukoplan	0 (0,0)	0 (0,0)

‡Grupy, które nie stanowią przedmiotu oceny; odstąpiono od ich przedstawienia

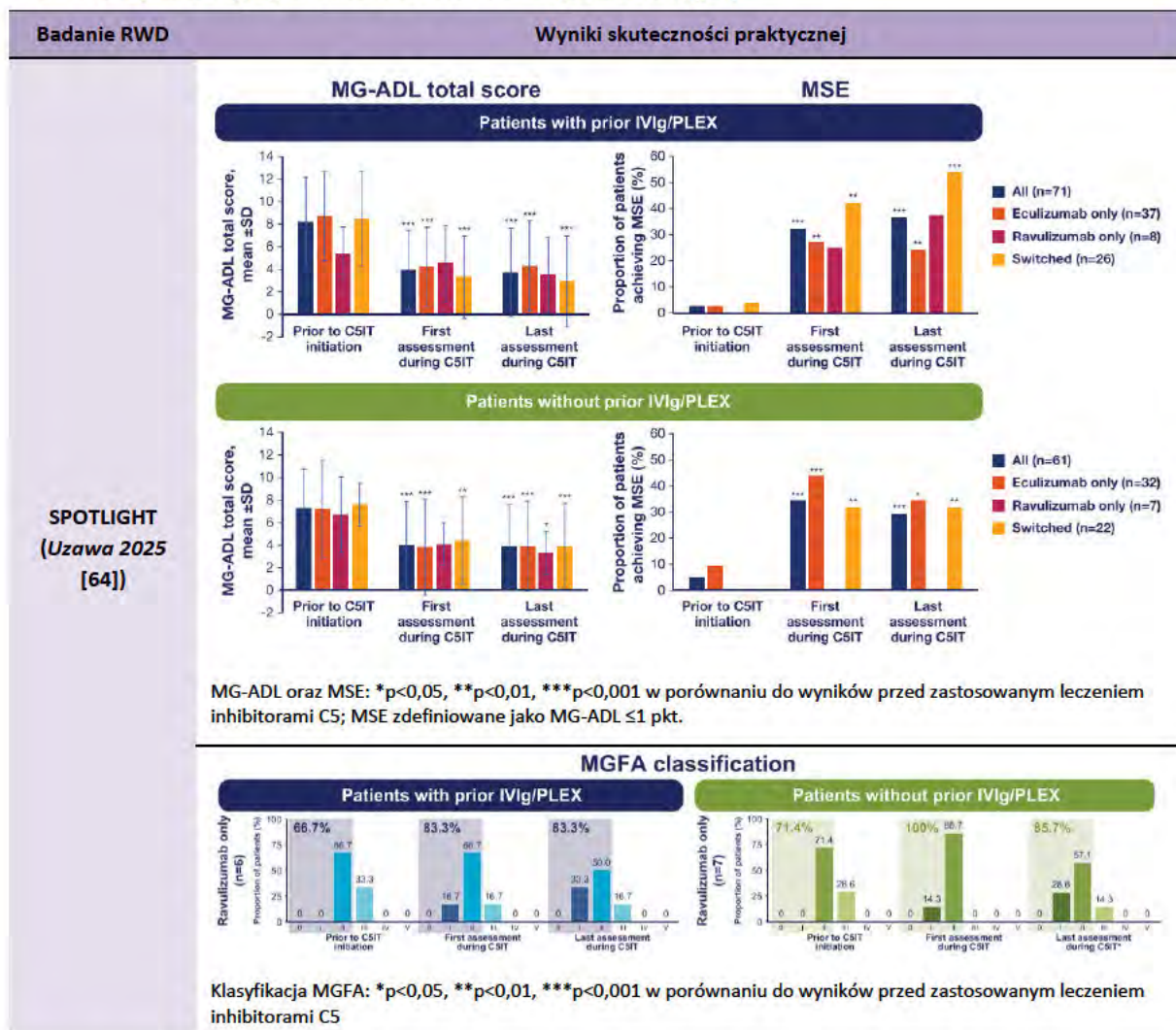
W analizie danych *Uzawa 2025* pochodzących z rejestru SPOTLIGHT uwzględniono wyniki dla 219 pacjentów, z których 106 otrzymało IVIg/PLEX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem, a 113 pacjentów nie otrzymało IVIg/PLEX. Dane demograficzne i charakterystyka choroby przy włączeniu do rejestru były podobne w obu grupach. Podgrupa pacjentów stosująca wyłącznie rawulizumab stanowiła 16,6% populacji tego badania (20 chorych w grupie uprzednio leczonej IVIg/PLEX oraz 16 pacjentów uprzednio nieleczonej IVIg/PLEX).

6.8.1. Skuteczność praktyczna

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej w zakresie leczenia rawulizumabem pochodzące z publikacji *Uzawa 2025*.

Ocena skuteczności praktycznej uwzględnia wyniki oceny aktywności choroby na podstawie skali MG-ADL oraz klasyfikacji MGFA. Przedstawiono również odsetki pacjentów, u których uzyskano MSE definiowaną jako MG-ADL ≤ 1 pkt. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 39. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (Uzawa 2025) [64]



Niezależnie od zastosowania wcześniejszego leczenia IVIg/PLEX u pacjentów otrzymujących terapię inhibitorami C5 (w tym rawulizumabem) odnotowano poprawę MG-ADL (redukcję liczby punktów) przy ostatniej ocenie względem wyników przed leczeniem. Mała wielkość próby w podgrupie stosującej wyłącznie rawulizumab mogła mieć wpływ na brak uzyskania istotności statystycznej, zatem wnioskowanie na podstawie powyższych danych jest ograniczone.

Abstrakt konferencyjny Tandan 2025 [67] do rejestru SPOTLIGHT, w którym przedstawiono wyniki dotyczące hospitalizacji dla podgrupy pacjentów stosujących tylko rawulizumab (N=61 pacjentów) dla daty odcięcia danych: 01.07.2024 r. Analizowano dane demograficzne oraz wskaźniki hospitalizacji (przyjęcia na oddział ratunkowy, OIOM lub do placówki medycznej) w ciągu 12 miesięcy przed leczeniem i/lub w trakcie leczenia rawulizumabem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (Tandan 2025) [67]

Badanie RWD	Wyniki i wnioski*
Rejestr SPOTLIGHT (Tandan 2025 [67])	Wyniki: Łącznie oceniono 138 pacjentów (mężczyźni: 60,1%; rasa biała: 85,5%), z czego 61 pacjentów było leczonych wyłącznie rawulizumabem, a 77 pacjentów przeszło na RAV po uprzednim leczeniu ECU*. Dla analizowanej podgrupy pacjentów ≥ 1 wizytę hospitalizacyjną odnotowano u 25/61 pacjentów (40,98%). W trakcie leczenia wskaźnik hospitalizacji spadł z 57,38/100 pacjento-lat do 15,44/100 pacjento-lat. Przed leczeniem RAV głównymi powodami hospitalizacji były: przełom miasteniczny (25,7%) lub zaostrzenie choroby (45,7%), natomiast w trakcie leczenia większość wizyt była z powodów niezwiązanych z miastenią (77,8%). Przed leczeniem RAV wśród pacjentów hospitalizowanych z powodów związanych z MG u 16 pts. (32,0%) odnotowano wystąpienie ≥ 1 przełomu lub zaostrzenia MG, natomiast w trakcie leczenia RAV nie odnotowano nie przełomu, ani zaostrzenia. Wnioski: Otrzymane wyniki badania SPOTLIGHT wskazują, że wskaźnik hospitalizacji oraz wystąpienie przełomu lub zaostrzenia miastonii ulegają zmniejszeniu u pacjentów z gMG leczonych rawulizumabem.

*Przedstawiono jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów otrzymujących terapię wyłącznie rawulizumabem (N=60 pts.); nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem (N=77 pts.)

Natomiast w abstraktach konferencyjnych *Narayanaswami 2025* [65, 66] oraz *Keller 2024* [68] do rejestru SPOTLIGHT przedstawiono wyniki dotyczące oceny MG-ADL oraz MGFA dla analizowanej podgrupy pacjentów stosujących tylko rawulizumab. Analizowano dane przed rozpoczęciem inhibitorami C5 („pre-C5”) oraz po ≥ 1 ocenie (*Narayanaswami 2025*) lub ≥ 2 ocenach (*Keller 2024*) po rozpoczęciu leczenia („post-ravu”). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (Narayanaswami 2025 [65, 66], Keller 2024 [68])

Badanie RWD	Wyniki i wnioski		
Rejestr SPOTLIGHT (Narayanaswami 2025 [65, 66], Keller 2024 [68])	Wyniki: Średni czas leczenia wynosił 10,4 miesiąca przy ostatniej ocenie (ang. <i>last assessment</i> , LA) w grupie 52 pacjentów z dwiema ocenami po rozpoczęciu leczenia RAV (Narayanaswami 2025). Natomiast w publikacji Keller 2025 przedstawiono wyniki dla 70 pts. (w tym 17 pts. otrzymujących wyłącznie RAV) z ≥2 ocenami po zastosowanej terapii.		
	Parametr	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (ostatnia ocena)
	MG-ADL, średnia (SD)	7,6 (3,6)	3,4 (3,3)
	MSE (MG-ADL ≤1), n/N (%)	1/52 (2%)	17/52 (33)
	Klasyfikacja MGFA 0-II, n/N (%)	18/45 (40%)	40/45 (89%)
	Wyniki dla podgrupy stosującej tylko rawulizumab (ravu only)*		
	Narayanaswami 2025	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (2 oceny)
	MG-ADL, średnia (SD)	6,3 (3,0)	4,0 (3,4)
	Klasyfikacja MGFA 0-II, n/N (%)	9/14 (64%)	12/14 (86%)
	Keller 2024:	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (≥2 oceny)
	MG-ADL, średnia (SD)	5,8 (3,4)	3,4 (3,3)
	Klasyfikacja MGFA 0-II, %	66,7%	88,9%
Po zastosowanym leczeniu rawulizumabu (podgrupa pacjentów stosujących tylko RAV) uzyskano poprawę wyników MG-ADL oraz MGFA w porównaniu do wyników przed leczeniem. Rawulizumab był dobrze tolerowany; nie zgłoszono zakażeń meningokokowych.			
Wnioski: Otrzymane wyniki badania SPOTLIGHT potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w rutynowej praktyce klinicznej u pacjentów z gMG.			

*Przedstawiono jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów otrzymujących terapię wyłącznie rawulizumabem; nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem

6.8.2. Ocena bezpieczeństwa

W publikacji *Uzawa 2025* nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy pacjentów stosujących wyłącznie rawulizumab. Autorzy publikacji wskazują rawulizumab był terapią dobrze tolerowaną, nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokowych.

Profile w zakresie obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych były zgodne z danymi z badań klinicznych. Numerycznie u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali IVIg lub PLEX obserwowano mniej SAE w porównaniu do pacjentów, którzy takie leczenie otrzymali. Spośród 10 odnotowanych zgonów zgłoszonych w grupie pacjentów uprzednio leczonych IVIg lub PLEX, 1 uznano za związany z leczeniem ekulizumabem, natomiast żaden z 6 zgonów w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych IVIg lub PLEX nie został uznany za związany z leczeniem inhibitorami C5.

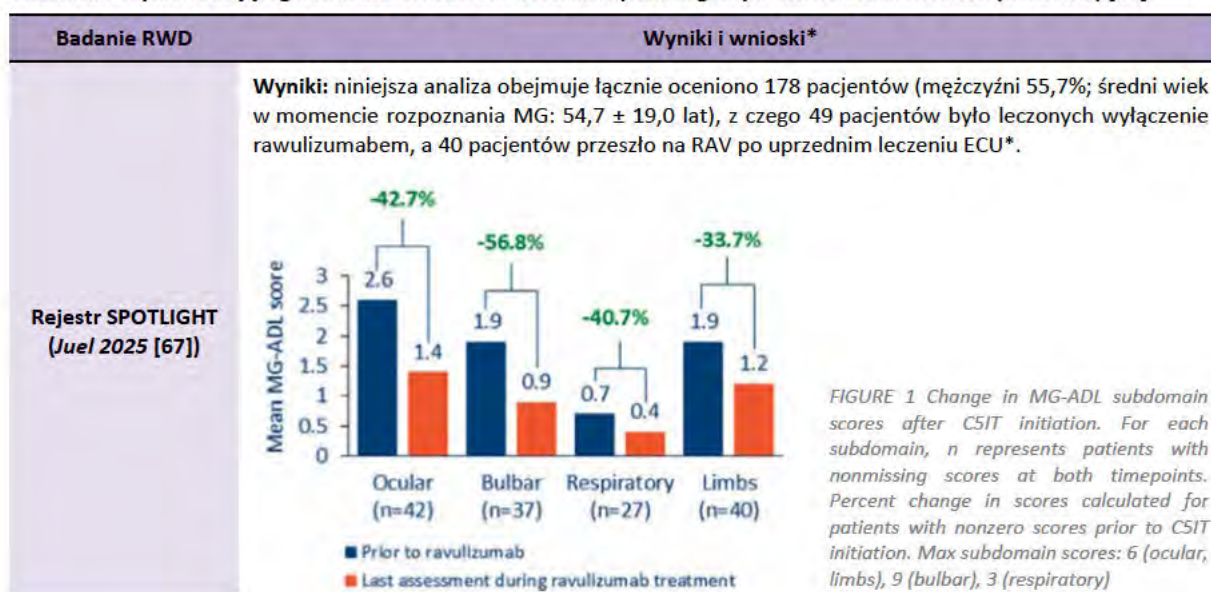
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki analizy *Uzawa 2025* [64] wskazują, że stosowanie IVIg lub PLEX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem (i/lub ekulizumabem) nie ma wpływu na skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia inhibitorami C5 (w tym ocenianą interwencją). Niezależnie od wcześniejszego zastosowania IVIg lub PLEX, leczenie rawulizumabem (i/lub ekulizumabem) prowadziło do trwałej poprawy objawów, co potwierdzają spadki całkowitych wyników MG-ADL, wzrost odsetka pacjentów osiągających MSE oraz większy odsetek pacjentów z klasyfikacją MGFA 0–II. Dalsza analiza podgrup wykazała, że skuteczność była utrzymana niezależnie od rodzaju zastosowanego inhibitora C5, w tym u pacjentów, otrzymujących wyłącznie rawulizumab.

6.8.3. Dodatkowe dane po MW

W wyniku aktualizacji po MW zidentyfikowano dwa abstrakty konferencyjne *Nowak 2025* [70] oraz *Juel 2025* [71] do rejestru SPOTLIGHT, w którym przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych domen skali MG-ADL (*Juel 2025*) oraz zastosowania terapii immunosupresyjnej i bezpieczeństwa (*Nowak 2025*) dla podgrupy pacjentów stosujących tylko rawulizumab dla daty odcięcia danych: 01.07.2024 r. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 42. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT dot. poszczególnych domen skali MG-ADL (*Juel 2025*) [71]



We wszystkich poddomenach skali MG-ADL po rozpoczęciu terapii rawulizumabem obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średnich wyników ($p < 0,05$). Odsetki pacjentów z całkowitą lub częściową poprawą w poszczególnych poddomenach MG-ADL w podgrupie rawulizumabu wynosiły: 63,3% dla objawów ocznych; 59,2% dla objawów opuszkowych; 49,0% dla kończyn oraz 26,5% dla objawów oddechowych.

Wnioski: Otrzymane wyniki badania SPOTLIGHT wskazują, że leczenie rawulizumabem wiązało się z istotną poprawą we wszystkich poddomenach MG-ADL, przy czym największe korzyści obserwowano w zakresie objawów ocznych i opuszkowych. Skuteczność rawulizumabu była zachowana również u pacjentów po wcześniejszym leczeniu innym inhibitorem C5, co potwierdza jego kliniczną użyteczność zarówno u chorych rozpoczynających terapię CSiT, jak i u pacjentów po zmianie leczenia.

*Przedstawiono jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów otrzymujących terapię wyłącznie rawulizumabem (N=49 pts.); nie przedstawiono wyników dla pozostałych podgrup pacjentów tj. leczonych ekulizumabem (N=89 pts.) lub pacjentów, którzy przeszli z ECU na RAV (switch)

Tabela 43. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT dot. zastosowania terapii immunosupresyjnej (Nowak 2025 [70])

Badanie RWD	Wyniki i wnioski
Rejestr SPOTLIGHT (Nowak 2025 [70])	Do analizy włączono pacjentów leczonych rawulizumabem przez ≥ 6 miesięcy, dla których dostępne były dane dotyczące jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnych (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, dożylna immunoglobulina/plazmafereza, metotreksat oraz doustne kortykosteroidy). Analizy opisowe charakteryzowały zmiany w leczeniu po rozpoczęciu terapii rawulizumabem. Nie przeprowadzono korekty o zmienne towarzyszące. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów. Wyniki (dla daty odcięcia danych: 01.07.2024 r.) przedstawiono dla 44 pacjentów (mężczyźni: 70,5%; średni wiek w momencie włączenia: 68,3 lat; średni czas leczenia rawulizumabem: 1,3 roku). W momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem odpowiednio 19/44 (43,2%), 13/44 (29,5%) oraz 1/44 (2,3%) pacjentów otrzymywało 1, 2 lub ≥ 3 jednoczesne terapie immunosupresyjne. Następnie 10/33 (30,3%) pacjentów odstawiło co najmniej jedną terapię IST; wśród nich 3/10 (30%) oraz 8/10 (80%) przerwało leczenie odpowiednio w ciągu 3 i 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii rawulizumabem. Po wdrożeniu leczenia rawulizumabem liczba pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w dawkach ≤ 5 mg/dobę oraz ≤ 10 mg/dobę wzrosła odpowiednio z 11/26 (42,3%) i 16/26 (61,5%) do 14/26 (53,8%) i 20/26 (76,9%) po 3 miesiącach oraz do 16/26 (61,5%) i 20/26 (76,9%) po 6 miesiącach leczenia. Rawulizumab był dobrze tolerowany, co jest zgodne z wcześniejszymi analizami oraz danymi z badań klinicznych. Wnioski: Leczenie rawulizumabem w populacji dorosłych pacjentów z gMG i obecnością AChR-Ab+ wiąże się z istotnym zmniejszeniem stosowania terapii immunosupresyjnych oraz redukcją dawek doustnych kortykosteroidów. Otrzymane wyniki badania SPOTLIGHT potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w rutynowej praktyce klinicznej.

6.9. Badanie Di Martino 2025

Celem retrospektywnego, obserwacyjnego badania Di Martino 2025 [72] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych terapii biologicznych – inhibitorów białka C5 dopełniacza (rawulizumabu, ekulizumabu oraz zilukoplanu) w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono łącznie 31 pacjentów z gMG, którzy otrzymywali leczenie: rawulizumabem (11 pacjentów), ekulizumabem (7 pacjentów) lub zilukoplanem (13 pacjentów). Pacjenci zostali retrospektywnie włączeni do badania w okresie od października 2022 roku do lipca 2025 roku. z 1 ośrodka we Włoszech (Palermo). Autorzy wskazują o braku zewnętrznego źródła finansowania.

Schemat dawkowania ocenianej interwencji był zgodny z ChPL dla leku Ultomiris® i zakładał podanie dawki nasycającej (dzień 1) drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących; podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane były co 8 tygodni ± 7 dni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg).

Prezentacja wyników w ramach niniejszej analizy koncentruje się wyłącznie na wynikach dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu (zgodnie z predefiniowanym schematem PICOS). Wyniki dla ekulizumabu oraz zilukoplanu nie stanowią przedmiotu oceny (nieadekwatna grupa kontrolna), wobec powyższego odstąpiono od wnioskowania w tym zakresie. Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania *Di Martino 2025* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Charakterystyka badania *Di Martino 2025* [72]

Badanie <i>Di Martino 2025</i> [72]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną
Ocena wg NOS	9/9 gwiazdek (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 11.8.3.4)
Źródło finansowania	Brak zewnętrznego finansowania
Interwencja	Schematy dawkowania: Wszystkie terapie (ekulizumab*, rawulizumab, zilukoplan*) były prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla poszczególnych leków. Wszyscy pacjenci byli szczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> przeciwko grupom serologicznym A, C, W135, Y i B, przy czym szczepienie przeprowadzano co najmniej 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia. Alternatywnie, pacjenci otrzymywali odpowiednią profilaktykę antybiotykową przed rozpoczęciem leczenia i kontynuowali ją do czasu zakończenia schematu szczepień.
Populacja	Kryteria włączenia[^] ▪ Rozpoczęcie leczenia ekulizumabem*, rawulizumabem lub zilukoplanem* w ramach praktyki klinicznej; ▪ Wiek ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody oraz rozpoczęcia leczenia; ▪ Rozpoznanie miastonii zgodnie z krajowymi wytycznymi, na podstawie kryteriów klinicznych, serologicznych (dodatni wyniki testu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu) oraz neurofizjologicznych (dodatni wynik testu stymulacji nerwów powtarzalnych i/lub elektromiografii pojedynczych włókien nerwowych); ▪ Klasyfikacja IIa wg MGFA (tylko dla zilukoplanu, zgodnie z wymogami dotyczącymi przepisywania leku we Włoszech), IIb, IIIa, IIIb, IVa i IVb; ▪ Brak zmiany lub pogorszenie stanu zdrowia po leczeniu kortykosteroidami oraz co najmniej jednym innym niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym, 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.
	Kryteria wyłączenia ▪ Tymektomia przeprowadzona w ciągu ostatnich 12 miesięcy stanowiła kryterium wykluczenia z udziału w badaniu.

Badanie Di Martino 2025 [72]				
Charakterystyka wyjściowa populacji				
	Ecilizumab	Ravulizumab	Zilucoplan	Total
Patients (n, %)	7 (23%)	11 (35%)	13 (42%)	31 (100%)
Female (n, %)	5 (71%)	5 (45%)	11 (85%)	21 (68%)
Male (n, %)	2 (29%)	6 (55%)	2 (15%)	10 (32%)
Age (years, mean)	66.3	59.8	54.4	59
Age at Diagnosis (years, mean)	63.9	52.4	44.9	51.8
Disease Duration (years, mean)	2.4	7.4	9.46	7.2
EOMG (n, %)	1 (14%)	4 (36%)	8 (62%)	13 (42%)
LOMG (n, %)	6 (86%)	7 (64%)	5 (38%)	18 (58%)
Thymectomy (n, %)	2 (29%)	4 (36%)	6 (46%)	12 (39%)
Thymoma (n, %)	2 (29%)	3 (27%)	2 (15%)	7 (23%)
Other Pathologies (n, %)	6 (86%)	7 (64%)	13 (100%)	26 (84%)
IVIG/PLEX Before T0 (n, %)	7 (100%)	10 (91%)	11 (85%)	28 (90%)
Myasthenic Crisis Before T0 (n, %)	2 (29%)	4 (36%)	2 (15%)	8 (26%)
Pyridostigmine (n, %)	3 (42.8%)	9 (81.8%)	13 (100%)	25 (81%)
Steroid-Dose (MG/DAY)	27	13.06	12.65	17.57
NSIST (n, %)	4 (57%)	7 (64%)	7 (54%)	18 (58%)
AZA (n, %)	3 (42.8%)	5 (45.4%)	5 (38.5%)	13 (42%)
AZA-Dose (mg/day, mean)	116,66	105	110	
Other NSIST (n, %)	0 (0%)	2 (18.2%)	2 (15.4%)	4 (13%)
Antibodies				
Seropositive (n, %)	7 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	31 (100%)
AChR (n, %)	7 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	31 (100%)
MuSK (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MGFA Class				
I (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IIA (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	2 (6%)
IIB (n, %)	0 (0%)	3 (27%)	5 (38%)	6 (19%)
IIIA (n, %)	2 (29%)	1 (9%)	2 (15%)	5 (16%)
IIIB (n, %)	4 (57%)	5 (45%)	4 (31%)	13 (42%)
IVA (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IVB (n, %)	1 (14%)	1 (9%)	0 (0%)	2 (6%)
V (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
QMG	18.28	14.2	15.92	16.13
MG-ADL	12.42	10.4	9.69	10.84
MGC	21.6	17.2	16.8	18.53

*Grupy (zilucoplan, ekulizumab) nie będące przedmiotem oceny w niniejszym raporcie; odstąpiono od ich przedstawienia; ^Zgodnie z kryteriami refundacyjnymi krajowego systemu opieki zdrowotnej, kwalifikacja do leczenia inhibitorami C5 obejmowała: obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu, klasę MGFA $\geq$ III (dla ekulizumabu) oraz $\geq$ II (dla rawulizumabu i zilucoplanu), łączny wynik w skali MG-ADL $\geq$ 6 oraz spełnienie $\geq$ 1 z warunków pomimo stosowania standardowego leczenia: $\geq$ 1 przełom miasteniczny lub poważne zaostrzenie choroby w ciągu roku wymagające zastosowania IVIg lub plazmaferezy; konieczność okresowego stosowania IVIg lub PLEX; występowanie nietolerowanych działań niepożądanych lub chorób współistniejących ograniczających lub przeciwwskazanie do stosowania leków immunosupresyjnych.

Do badania włączono 31 chorych z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyny (AChR-Ab+), z czego 68% stanowiły kobiety, a 32% mężczyźni. Charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów przedstawiono w powyższej tabeli. Średni wiek w chwili rozpoznania miastении wynosił 51,8 lat (dla rawulizumabu: 52,4 lat). Średni czas trwania choroby wynosił 7,2 lat (dla rawulizumabu: 7,5 lat). Średni wiek na początku badania wynosił 59 lat (rawulizumab: 59,8 lat). W momencie włączenia do badania u 84% pacjentów stwierdzono $\geq$ 1 chorobę współistniejącą. W grupie rawulizumabu 4 pacjentów (36%) przeszło tymektomię, a u 3 chorych (58%) rozpoznano grasiczaka. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał anty-MuSK.

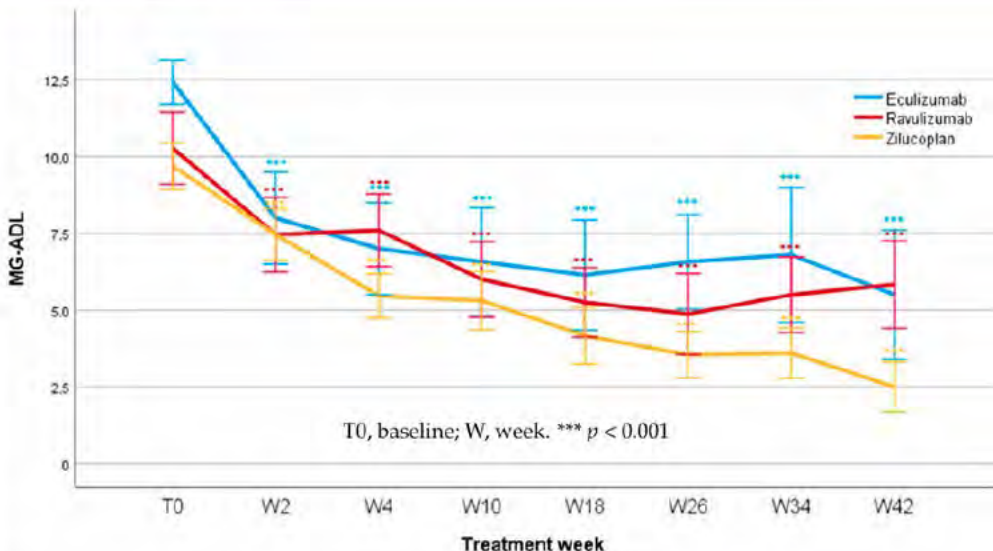
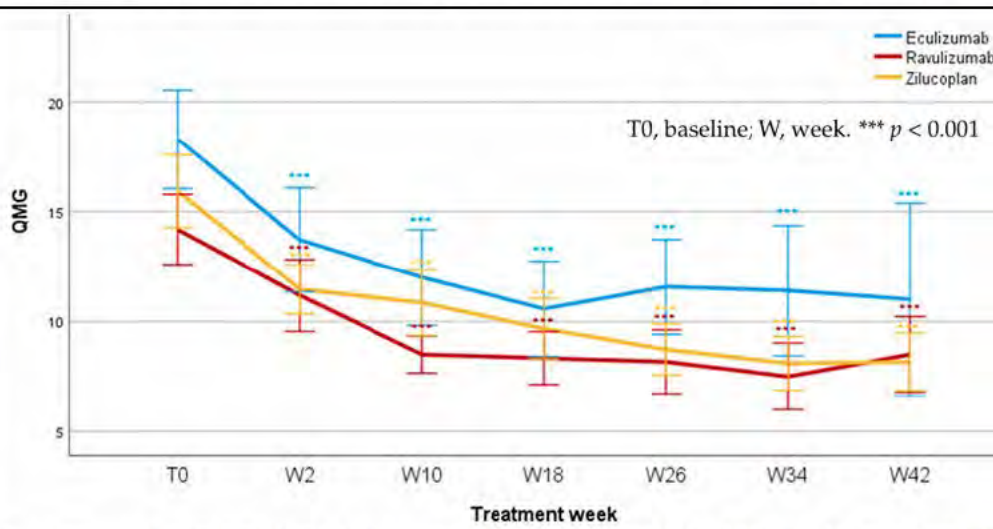
W grupie ocenianej interwencji (RAV) średnia wyjściowa wartość MG-ADL wynosiła 10,4 pkt., zaś QMG wynosiła 14,2 pkt. Większość włączonych do badania pacjentów z grupy RAV miała utrzymujące się objawy istotnie

utrudniające codzienne funkcjonowanie tj. MGFA $\geq$ IIb (IIb: 27%; IIIa: 9%; IIIb: 45%, IVb: 9%). W badaniu nie uczestniczyli natomiast pacjenci z gMG klasy V wg MGFA.

6.9.1. Skuteczność praktyczna

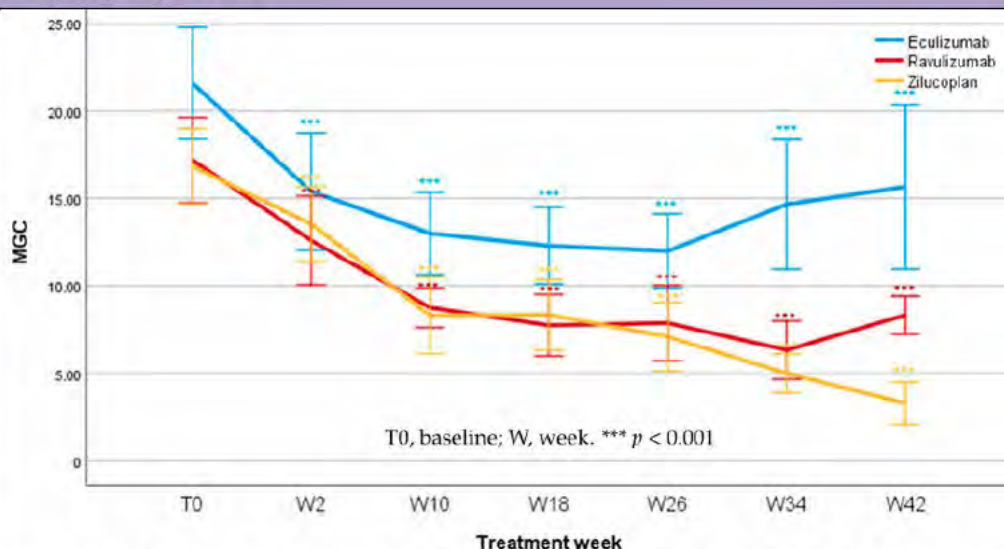
W retrospektywnym badaniu *Di Martino 2025* przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej dla 42-tygodniowego okresu leczenia. Dane dotyczące efektywności praktycznej przedstawiono w tabeli.

Tabela 45. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; badanie retrospektywne *Di Martino 2025* [72]

Wyniki skuteczności praktycznej RAV+SoC	
MG-ADL	 T0, baseline; W, week. *** $p < 0.001$ W badaniu odnotowano szybką poprawę wg MD-ADL (statystycznie istotną redukcję względem wartości wyjściowych). Redukcja była statystycznie istotnie większa w porównaniu z wartością wyjściową już po 2 tygodniach leczenia oraz istotna statystycznie różnica utrzymywała się do 42 tygodnia. Średnie wartości MG-ADL zmniejszyły się dla rawulizumabu z 10,4 pkt $\pm$ 3,8 (T0; wartości wyjściowe) do 5,8 pkt $\pm$ 3,5 (W42).
QMG	 T0, baseline; W, week. *** $p < 0.001$ Po zastosowanej terapii RAV+SoC odnotowano szybką poprawę wg QMG już po 2 tyg. leczenia ($p < 0,001$), która została utrzymana do 42 tyg. ($p < 0,001$). Średnie wartości QMG w grupie rawulizumabu uległy zmniejszeniu z 14,2 $\pm$ 5,3 pkt. (T0) w okresie początkowym do 8,3 $\pm$ 2,7 pkt. (W42) w 42 tyg.

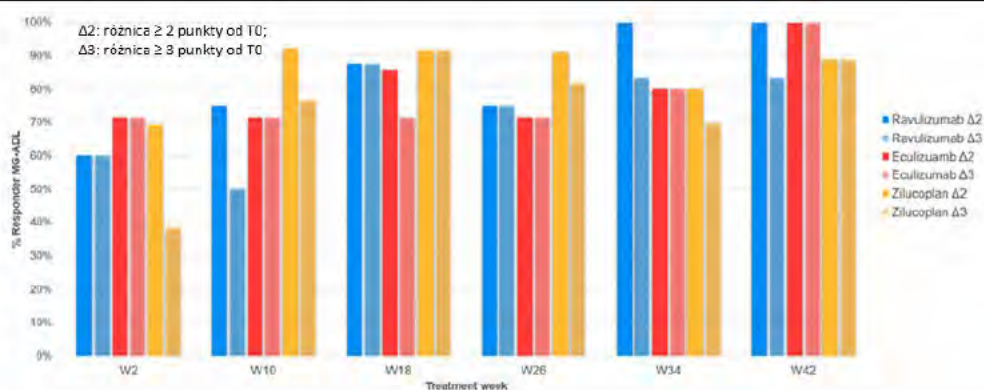
Wyniki skuteczności praktycznej RAV+SoC

MGC

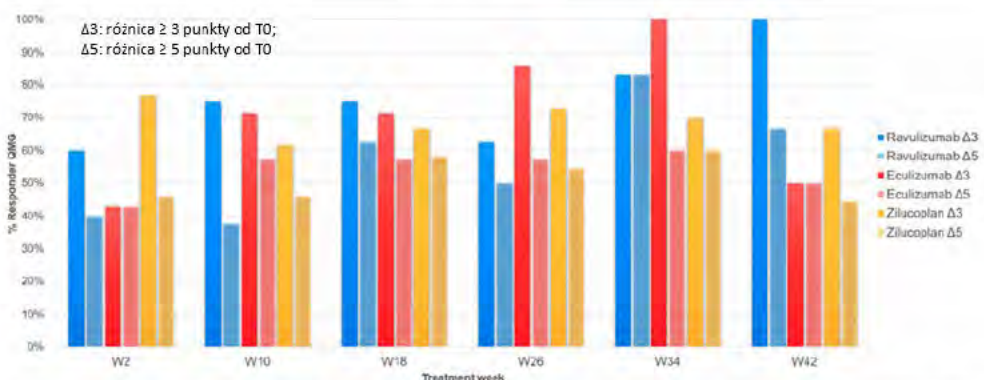


Leczenie rawulizumabem było związane z statystycznie istotną redukcją wyniku skali MGC w porównaniu do wartości wyjściowych już po 2 tygodniach obserwacji ($p < 0.001$), która utrzymywała się do 42 tygodnia leczenia ($p < 0.001$). Średnie wartości skali MGC dla rawulizumabu zmniejszyły się z 17 pkt $\pm$ 7,7 (T0) w okresie wyjściowym do 8,3 pkt $\pm$ 2,7 (W42) w 42. tyg. Szczegóły na wykresie powyżej.

Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL



Odpowiedź na leczenie wg QMG



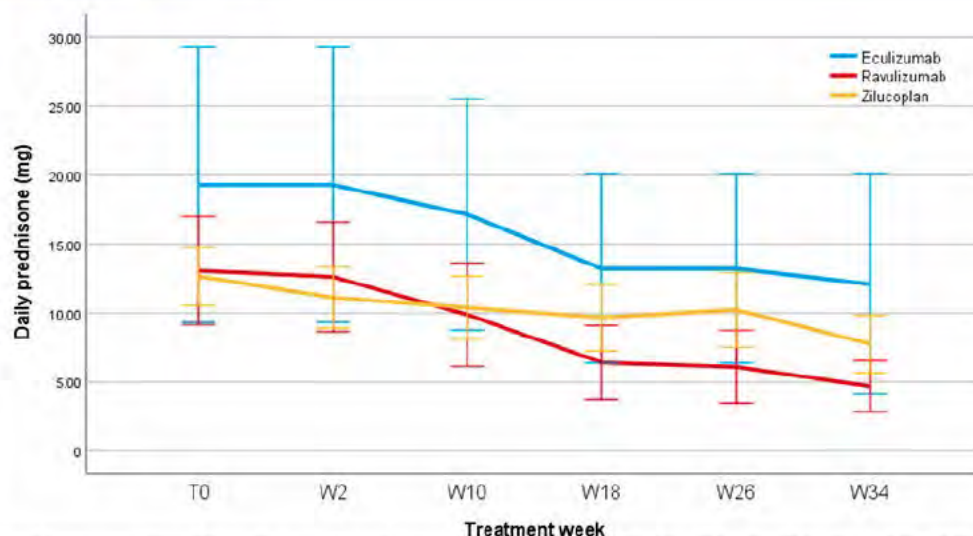
Minimalne nasilenie objawów (MSE)

Liczby i odsetki pacjentów z minimalnym nasileniem objawów w skali MG-ADL (MG-ADL ≤ 1) dla rawulizumabu wyniosły w poszczególnych tygodniach:

- T2: 1 pacjent (9%);
- T18: 1 pacjent (9%);
- T26: 3 pacjentów (27%);
- T34: 2 pacjentów (18%);
- T42: 1 pacjent (9%).

Wyniki skuteczności praktycznej RAV+SoC

Dzienna dawka prednizonu



Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy otrzymywali terapię korynkosteroidami. Średnia dzienna dawka prednizonu w grupie RAV+SoC (n=8 pts.) wynosiła 13 ± 13 mg.

Terapia RAV+SoC prowadziła do istotnej redukcji dawki zastosowanego leku (prednizonu) i wyniosła w 34 tyg. $5,00 \pm 5,70$ mg. A zatem w 34. tygodniu leczenia rawulizumabu obserwowano 62% redukcję średniej dobowej dawki prednizonu w porównaniu z wartością wyjściową (zakończono obserwację w 34. tyg., ponieważ w kolejnych tygodniach obserwacji liczba chorych otrzymujących prednizon była zbyt mała, aby przeprowadzić porównanie). W trakcie analizowanego okresu obserwacji jeden chory leczony rawulizumabem przerwał terapię prednizonem.

Warto podkreślić, że odnotowane wyniki obserwacyjnego badania *Di Martino 2025* dla ocenianej interwencji są spójne (zgodne) z wynikami badania *CHAMPION MG*.

Autorzy badania *Di Martino 2025* wskazują, że zaobserwowana poprawa po zastosowanym leczeniu biologicznym (w tym rawulizumabem) była szybka oraz utrzymywały się w czasie we wszystkich ocenianych skalach: MG-ADL, QMG oraz MGC. Redukcje liczby punktów w skalach MG-ADL i QMG były statystycznie istotne już po 2 tyg. i pozostawały stabilne podczas dalszej obserwacji.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że rawulizumabem jest terapią skuteczną pozwalającą na uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi na leczenie (MG-ADL, QMG, MGC) w zakresie szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach (kontrola objawów choroby) oraz przyczyni się do ograniczenia stosowania glikokortykosteroidów.

6.9.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki oceny bezpieczeństwa zastosowania rawulizumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia zestawiono poniżej. Zastosowany okres obserwacji wynosił 42 tygodnie.

Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa RAV+SoC; badanie retrospektywne *Di Martino 2025* [1]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla rawulizumabu (N=11 pts.)				
	Eculizumab	Rawulizumab	Zilucoplan	
Adverse Events	3 (43%)	5 (45%)	8 (62%)	W grupie leczonej RAV+SoC zdarzenia niepożądane odnotowano u 5 pacjentów (45%), przy czym były głównie o łagodnym nasileniu i obejmowały nudności (27%) oraz gorączkę (18%). W trakcie leczenia ocenianą interwencją odnotowano również pojedyncze przypadki (po 1 pacjencie): zawroty głowy, złe samopoczucie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenia oskrzeli oraz wysypka. Nie odnotowano przełomów miastenicznych wymagających pilnej hospitalizacji. Dwóch pacjentów z grupy RAV+SoC przerwało terapię z powodu braku istotnej korzyści klinicznej oraz niewystarczającej kontroli objawów.
Nausea	0 (0%)	3 (27%)	2 (15%)	
Fever	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	
Dizziness	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	
General Malaise	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	
Upper Resp Tract Infection	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	
Pneumonia	1 (14%)	1 (9%)	0 (0%)	
Bronchitis	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	
Headache	1 (14%)	0 (0%)	4 (31%)	
Diarrhea	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	
Skin Rash	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	
Infusion Site Reaction	0 (0%)	0 (0%)	8 (62%)	

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że terapia rawulizumabem była dobrze tolerowana przez analizowaną populację pacjentów, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Autorzy badania *Di Martino 2025* wskazują, że profil bezpieczeństwa analizowanych trzech inhibitorów C5 był zgodny z wcześniej opublikowanymi danymi RWD. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, ustępowała samoistnie lub w wyniku leczenia objawowego i nie wiązała się z długoterminowym pogorszeniem jakości życia pacjentów. Do cięższych zdarzeń należał pojedynczy przypadek zespołu Stevensa–Johnsona (u pacjenta leczonego rawulizumabem, wcześniej w badaniu *Rossini 2025* [61]) oraz kilka epizodów zapalenia płuc wymagających hospitalizacji; wszystkie zostały skutecznie opanowane przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Wyniki te potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów C5 (w tym rawulizumabu) u pacjentów z uogólnioną miastenią. **Zidentyfikowane dane oceniające efektywność praktyczną schematu RAV+SoC we analizowanej populacji pacjentów potwierdzają pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.**

Zgodnie z wnioskami autorów obserwacyjnego badania *Di Martino 2025* porównanie terapii inhibitorami C5 dopełniacza nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Leki te (rawulizumab, zilucoplan, ekulizumab) stanowią ważną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, w przypadku, gdy tradycyjne terapie nie przynoszą efektów w kontrolowaniu objawów choroby.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

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

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

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Ultomiris® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [46],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [47],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [48],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [49],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [50].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *Medline*, *Embase* oraz *Cochrane Library* (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 12.05.2026 r.). Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych (EMA, FDA, *WHO Uppsala Monitoring Centre*, MHRA) przeprowadzono 15 maja 2026.

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

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ultomiris®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 22.10.2025 r.) Ultomiris® [13].

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu (w postaci dożylniej) są: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe.

Wykaz działań niepożądanych

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

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości

Tabela 46. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [13]

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

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

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa”, „meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”;

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa/zapalenie mózgu

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) lub

chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) i byli wcześniej zaszczepieni. Szczegółowe informacje na temat zapobiegania zakażeniom meningokokowym i leczenia podejrzanego zakażenia meningokokowego. U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Reakcje związane z infuzją

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

Immunogenność

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

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [46], *Food and Drug Administration* [47], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [48], WHO-UMC [49] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [50].

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Ultomiris® (ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 19.06.2025), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [51]. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem. Uaktualniony RMP należy przedstawiać [13]:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Ważne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Ultomiris® to ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Ważne zagrożenia (ryzyka) mogą być uznane za zidentyfikowane lub potencjalne.

- **Zidentyfikowane zagrożenia (ryzyka)** to kwestie, dla których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem leku Ultomiris®.
- **Potencjalne zagrożenia (ryzyka)** to kwestie, dla których możliwe jest powiązanie ze stosowaniem tego leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny.
- **Brakujące informacje** odnoszą się do danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego, które obecnie są niedostępne i muszą zostać zebrane (np. dotyczących długoterminowego stosowania leku).

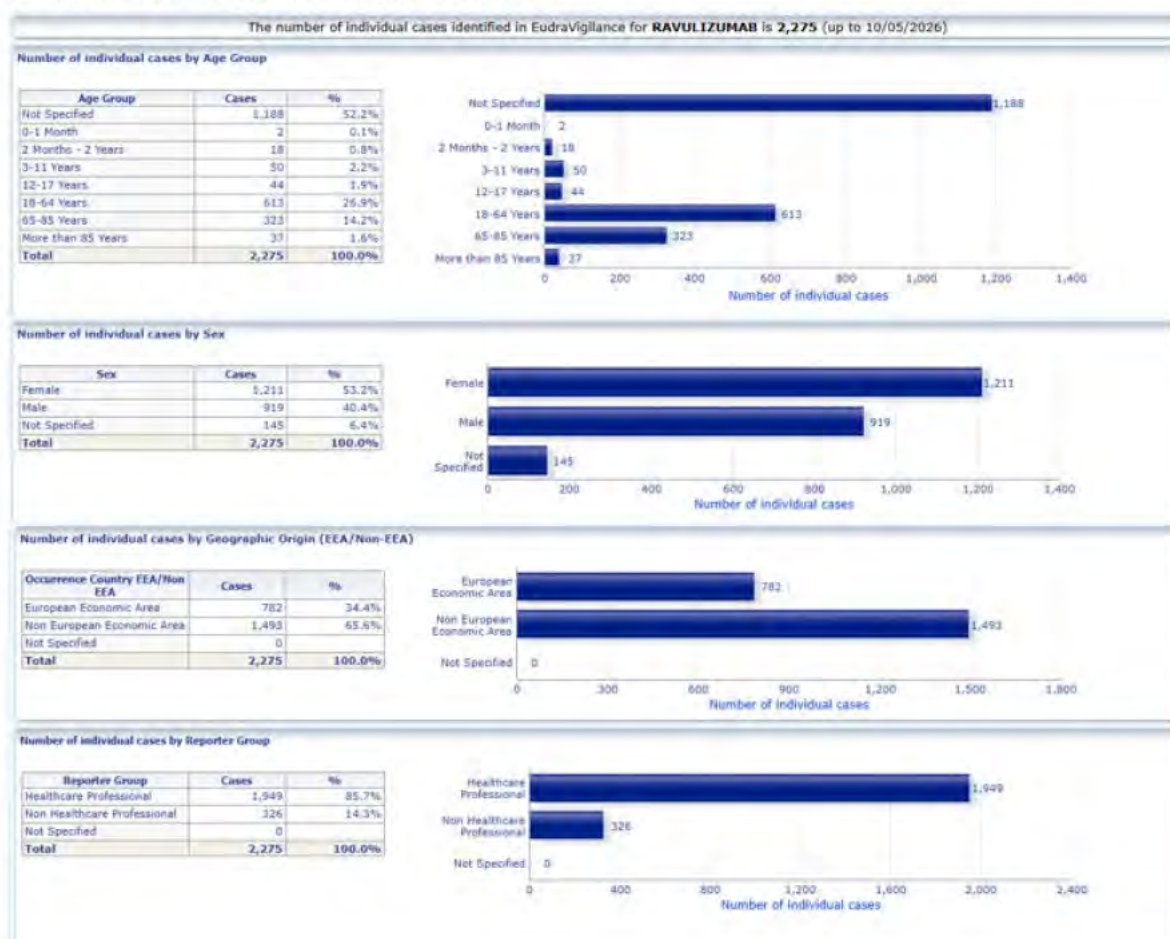
Tabela 47. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Ultomiris® [51]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Ultomiris®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	▪ Zakażenie meningokokowe
Ważne potencjalne ryzyko	▪ Ciężka hemoliza po odstawieniu leku u pacjentów z PNH ▪ Ciężkie powikłania TMA u pacjentów z aHUS po odstawieniu rawulizumabu ▪ Immunogenność ▪ Poważne zakażenia ▪ Nowotwory złośliwe i nieprawidłowości hematologiczne u pacjentów z PNH
Brakujące informacje	▪ Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią

TMA - zakrzepowa mikroangiopatia (ang. *thrombotic microangiopathy*)

Poniżej przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA.

Wykres 31. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab wg bazy EudraVigilance [55] – data dostępu 15.05.2026 r.



Zidentyfikowano łącznie 2 275 zgłoszeń (aktualność danych na stronie EudraVigilance: do 10/05/2026) dotyczących rawulizumabu, głównie pochodzących z krajów nienależących do europejskiego obszaru gospodarczego (65,6%) oraz zareportowanych przez osoby wykonujące zawody medyczne (85,7%). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów stosujących rawulizumab we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD).

Tabela 48. Liczba zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanym u osób stosujących rawulizumab na podstawie EudraVigilance [55]; data dostępu: 15.05.2026 r.

Rodzaj zgłoszenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń		łącznie
	Zareportowane przez osoby wykonujące zawody medyczne	Zareportowane przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	498	43	541
Zaburzenia serca	64	15	79
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	9	3	12
Zaburzenia uszu/błędniaka	5	6	11
Zaburzenia endokrynologiczne	3	3	6
Choroby oczu	41	24	65
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	170	43	213
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	544	153	697
Zaburzenia wątroby	45	8	53
Zaburzenia układu immunologicznego	82	13	95
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	536	94	630
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	226	58	284
Badania laboratoryjne	348	65	413
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	42	22	64
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	124	39	163
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	76	12	88
Zaburzenia układu nerwowego	450	123	573
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	21	2	23
Problemy związane z produktem	3	2	5
Zaburzenia psychiczne	33	27	60
Zaburzenia nerek i układu moczowego	112	27	139
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8	0	8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	154	41	195
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	105	26	131
Okoliczności społeczne	11	4	15
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	23	19	42
Zaburzenia naczyniowe	85	35	120
Całkowita liczba zgłoszeń	1 949	326	2 275

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (697 zgłoszeń) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (630 zgłoszeń) [55].

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA [47], nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris® z wyjątkiem raportów *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS). Są to okresowe sprawozdania dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Zidentyfikowano łącznie 12 340 zgłoszeń dotyczących rawulizumabu [53]. Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 509 zgłoszeń).

Tabela 49. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab na podstawie bazy FAERS [53]; data dostępu: 15.05.2026 r.^

Rodzaj zgłoszenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5509
Zaburzenia układu nerwowego	2956
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2386
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	1970
Badania laboratoryjne	1789
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1631
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1530
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1277
Choroby oczu	1076
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	999
Zaburzenia psychiczne	751
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	629
Zaburzenia naczyniowe	574
Zaburzenia nerek i układu moczowego	536
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	415
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	374
Zaburzenia serca	372
Zaburzenia układu immunologicznego	331
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	280
Okoliczności społeczne	196
Zaburzenia wątroby	184
Zaburzenia uszu/błędniaka	134
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	75
Problemy związane z produktem	64

Rodzaj zgłoszenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia endokrynologiczne	55
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	52
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	24
Całkowita liczba zgłoszeń	12 340*

*w tym 2965 (24,02%) u pacjentów ≥ 18 lat, 197 u pacjentów < 18 lat, a w przypadku 9178 (74,38%) nie podano wieku pacjenta;

^Brak możliwości dołączenia aktywnego linku do zadanego wyszukiwania; plik PDF został osobno dołączony do referencji

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.

Odnaleziono jedynie petycję do MZ z dn. 21.06.2025 r. w sprawie zmiany i złagodzenia obecnych kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami rawulizumab (Ultomiris®) i efgartigimod alfa (Vyvgart®) dla pacjentów z gMG [54]. Wskazuje się, że obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu chorym dostęp do nowoczesnej terapii, która w znaczący sposób może poprawić jakość ich życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji o stosowania innych, często mniej skutecznych terapii [54].

Wnioskodawcy zwrócili się z prośbą o złagodzenie obecnych kryteriów kwalifikacji, ponieważ aktualne ograniczenia uniemożliwiają wielu chorym dostęp do nowoczesnej terapii, która może znacząco poprawić jakość życia pacjentów oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji i stosowania innych, często mniej skutecznych leków.

[REDACTED]

Aktualnie Ci pacjenci nie mają dostępu do leczenia aktywnego. Ponadto zmniejszenie zastosowania terapii ratunkowej deficytowymi immunoglobulinami u chorych z miastenią leczonych rawulizumabem będzie miało również korzystny wpływ na obciążenie systemu opieki zdrowotnej, szczególnie w zakresie dostępności do immunoglobulin dla pacjentów z innymi chorobami wymagającymi zastosowania IVIg (większa liczba immunoglobulin dla tych pacjentów) [54].

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [52], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Zidentyfikowano łącznie 11 835 zgłoszeń (aktualność danych na stronie VigiAccess: 10.05.2026) o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab (produkt leczniczy Ultomiris®), głównie z Ameryki (83%). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%) oraz zaburzenia układu nerwowego (11%). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. *potential side effects*) podczas stosowania rawulizumabu na podstawie bazy VigiAccess [52]; data dostępu: 15.05.2026 r.^

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	829 (3%)
Zaburzenia w obrębie serca	315 (1%)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	20 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	137 (1%)
Zaburzenia endokrynologiczne	42 (0%)
Choroby oczu	1021 (4%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1524 (6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5383 (21%)
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	147 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	315 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2174 (9%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1665 (7%)
Badania laboratoryjne	1748 (7%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	344 (1%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1960 (8%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	308 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	2771 (11%)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	49 (0%)
Problemy z produktem	69 (0%)
Zaburzenia psychiczne	732 (3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	479 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	72 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1291 (5%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	672 (3%)
Uwarunkowania społeczne	179 (1%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	279 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	617 (2%)
Całkowita liczba zgłoszeń	11 835*

*w tym 2791 (23,6%) u pacjentów ≥18 lat, 204 u pacjentów <18 lat, a w przypadku 8840 (75%) nie podano wieku pacjenta;

^Brak możliwości dołączenia aktywnego linku do zadanego wyszukiwania; plik PDF został osobno dołączony do referencji

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ultomiris®, aktualne na dzień 15 maja 2026 r.

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.

7.5. Ocena profilu bezpieczeństwa rawulizumabu oraz innych leków stosowanych w leczeniu miastenii na podstawie bazy danych FAERS

Ponadto zidentyfikowano badanie Wang 2025 [56], którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa (identyfikacja potencjalnych działań niepożądanych) nowych leków stosowanych w leczeniu miastenii należących do grupy inhibitorów białka C5 dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilucoplan) oraz antagonistów receptora Fc (efgartigimod, rozanoliksyzumab) na podstawie bazy danych FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*).

Badanie Wang z 2025 roku miało charakter retrospektywny i dotyczyło analizy danych farmakowigilancji (ang. *retrospective pharmacovigilance study*), w którym wykorzystano dane obejmujące **okres od IV kwartału 2017 r. do I kwartału 2025 z bazy FAERS** zawierającej spontaniczne zgłoszenia dotyczące zdarzeń niepożądanych przesyłane przez konsumentów, pracowników ochrony zdrowia oraz producentów leków. Dodatkowo, w wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w maju 2026 r. (w odpowiedzi na MW) odnaleziono dwie opublikowane analizy przeprowadzone na podstawie bazy danych FAERS: Wang 2026 [57] oraz Zhou 2026 [58], w których przedstawiono dane obejmujące odpowiednio okres:

- Wang 2026: od I kwartału 2019 r. do III kwartału 2024 r.
- Zhou 2026: od IV kwartału 2018 r. do II kwartału 2025 r.

A zatem, okres raportowania danych z bazy FAERS był krótszy w ww. badaniach Wang 2026 [57] oraz Zhou 2026 [58] w porównaniu do badania Wang 2025 opisanego w ramach pierwotnej wersji AKL, wobec czego odstąpiono od szczegółowego ich przedstawienia, a ogólne wnioski z ww. badań przedstawiono w rozdziale 7.5.2.

7.5.1. Wyniki z bazy FAERS na podstawie publikacji Wang 2025 [56]

Wyodrębniono raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych z bazy FAERS dla pięciu leków (ekulizumab, rawulizumab, zilucoplan, efgartigimod, rozanoliksyzumab), począwszy od dat ich zatwierdzenia przez FDA w leczeniu MG. Autorzy wskazują o braku zewnętrznego źródła finansowania.

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące ocenianej interwencji tj. rawulizumabu, jak również dodatkowo leków objętych refundacją w Polsce (tj. efgartigimod; Vyvgart®) lub będących w trakcie procesu refundacyjnego (tj. rozanoliksyzumab; Rystigo®). Poniżej przedstawiono zastosowany w badaniu Wang 2025 schemat procesu analizy danych (zdarzeń niepożądanych) z wykorzystaniem bazy FAERS.

Wykres 32. Schemat procesu analizy danych (zdarzeń niepożądanych) z wykorzystaniem bazy FAERS (Wang 2025) [56]



W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu, efgartigimodu oraz rozanoliksyzumabu.

Tabela 51. Charakterystyka demograficzna osób, u których odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu, efgartigimodu oraz rozanoliksyzumabu na podstawie bazy FAERS [56]

Charakterystyka		Numer zgłoszenia (ang. case number)		
		Rawulizumab	Efgartigimod	Rozanoliksyzumab
Płeć	Kobiety (%)	969 (31,97)	211 (8,63)	214 (57,84)
	Mężczyźni (%)	1094 (36,09)	187 (7,65)	145 (39,19)
	Nie sprecyzowano (%)	968 (31,94)	2048 (83,73)	11 (2,97)
Wiek w latach	<18 (%)	1 (0,03)	1 (0,04)	0 (0,00)
	18-44 (%)	77 (2,54)	32 (1,31)	33 (8,92)
	45-64 (%)	182 (6,00)	63 (2,58)	59 (15,95)
	65-74 (%)	199 (6,57)	68 (2,78)	36 (9,73)
	≥75 (%)	207 (6,83)	61 (2,49)	41 (11,08)
	Nie sprecyzowano (%)	2365 (78,03)	2221 (90,80)	201 (54,32)
	Średnia (SD)	65,26 (15,33)	64,45 (16,97)	60,83 (17,44)
	Mediana (Q1; Q3)	69 (58,76)	67 (53,76)	62 (51,74)
Masa ciała w kg	N (brakujące dane)	259 (2772)	191 (2255)	85 (285)
	Średnia (SD)	86,55 (29,69)	84,54 (29,90)	85,72 (33,53)
	Mediana (Q1; Q3)	80,90 (63,49, 108,42)	84,80 (69,85,102,50)	81,65 (65,00,98,88)
Osoba zgłaszająca	Konsument (%)	1681 (55,46)	1804 (73,75)	219 (59,19)
	Farmaceuta (%)	46 (1,52)	66 (2,70)	21 (5,68)
	Lekarz (%)	514 (16,96)	312 (12,76)	39 (10,54)
	Prawnik (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Specjalista ochrony zdrowia (%)	178 (5,87)	250 (10,22)	91 (24,59)
	Nie sprecyzowano (%)	612(20,19)	14(0,57)	0 (0,00)
Kraj (Top 3)	Stany Zjednoczone (%)	2805 (92,54)	2013 (82,30)	325 (87,84)
	Japonia (%)	(3,00)	221 (9,04)	26 (7,03)
	Niemcy (%)	-	44(1,80)	11 (2,97)
	Kanada (%)	29 (0,96)	-	-

Charakterystyka demograficzna przedstawiona w powyższej tabeli wskazuje, że w przypadku rawulizumabu liczba zgłoszeń od kobiet (32%) była nieco niższa niż od mężczyzn (36%), natomiast w przypadku pozostałych leków odnotowano przewagę zgłoszeń od kobiet. Średni wiek pacjentów wynosił około 60 lat, co jest zgodne z typowym wiekiem występowania choroby. Największy odsetek zgłoszeń pochodził od konsumentów (55%–74%), co odzwierciedla rosnącą świadomość społeczną w zakresie bezpieczeństwa leków. Zdecydowana

większość raportów pochodziła ze Stanów Zjednoczonych (80%–93%), co podyktowane jest faktem, że FAERS to baza FDA.

Poniżej przedstawiono zgłoszenia zdarzeń niepożądanych u osób stosujących rawulizumab, efgartigimod oraz rozanoliksyzumab odnalezione w bazie FAERS.

Tabela 52. Liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych u osób stosujących rawulizumab na podstawie bazy FAERS [56]

Charakterystyka		Numer zgłoszenia (ang. case number)		
		Rawulizumab (RAV)	Efgartigimod (EFG)	Rozanoliksyzumab (ROZ)
Rodzaj zgłoszenia AE ze względu na stopień ciężkości	Ciężkie (%)	997 (32,89)	(93,46)	287 (77,57)
	Inne niż ciężkie (%)	2034 (67,11)	160 (6,54)	83 (22,43)
Poszczególne ciężkie zgłoszenia AEs	Zagrażające życiu (%)	18 (0,59)	170 (6,95)	5 (1,35)
	Konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenia (%)	395 (13,03)	1284 (52,49)	120 (32,43)
	Niepełnosprawność (%)	5 (0,16)	8 (0,33)	2 (0,54)
	Zgon (%)	87 (2,87)	227 (9,28)	5 (1,35)
	Wrodzona wada rozwojowa (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Wymagana interwencja w celu uniknięcia trwałego upośledzenia/uszkodzenia (%)	2(0,07)	8 (0,33)	1 (0,27)
	Inne ciężkie zdarzenia (%)	887 (29,26)	1242 (50,78)	241 (65,14)
Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgłaszanego AE w dniach	0-30 (%)	153 (5,05)	208 (8,50)	55 (14,86)
	31-60 (%)	36 (1,19)	7 (0,29)	30 (8,11)
	61-90 (%)	14 (0,46)	12 (0,49)	2 (0,54)
	> 90 (%)	60 (1,98)	59 (2,41)	17 (4,59)
	Nie sprecyzowano (%)	2768 (91,32)	2160 (88,31)	266 (71,89)
	Średnia (SD)	69,44 (138,63)	69,44 (116,59)	83,08 (184,56)
	Mediana (Q1; Q3)	14 (1,71)	22 (21,60)	30 (13,42)

Odsetek zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych różnił się w zależności od leku i wynosił 32,9% dla rawulizumabu, natomiast znacznie wyższe wartości odnotowano dla efgartigimodu (93,5%) i rozanoliksyzumabu (77,6%). Konieczność zastosowania hospitalizacji najczęściej obserwowany rodzaju zgłoszeń w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych – odnotowany odsetek zgłoszeń był znacząco niższy dla RAV (13,0%) w porównaniu do EFG (52,5%) i ROZ (32,4%).

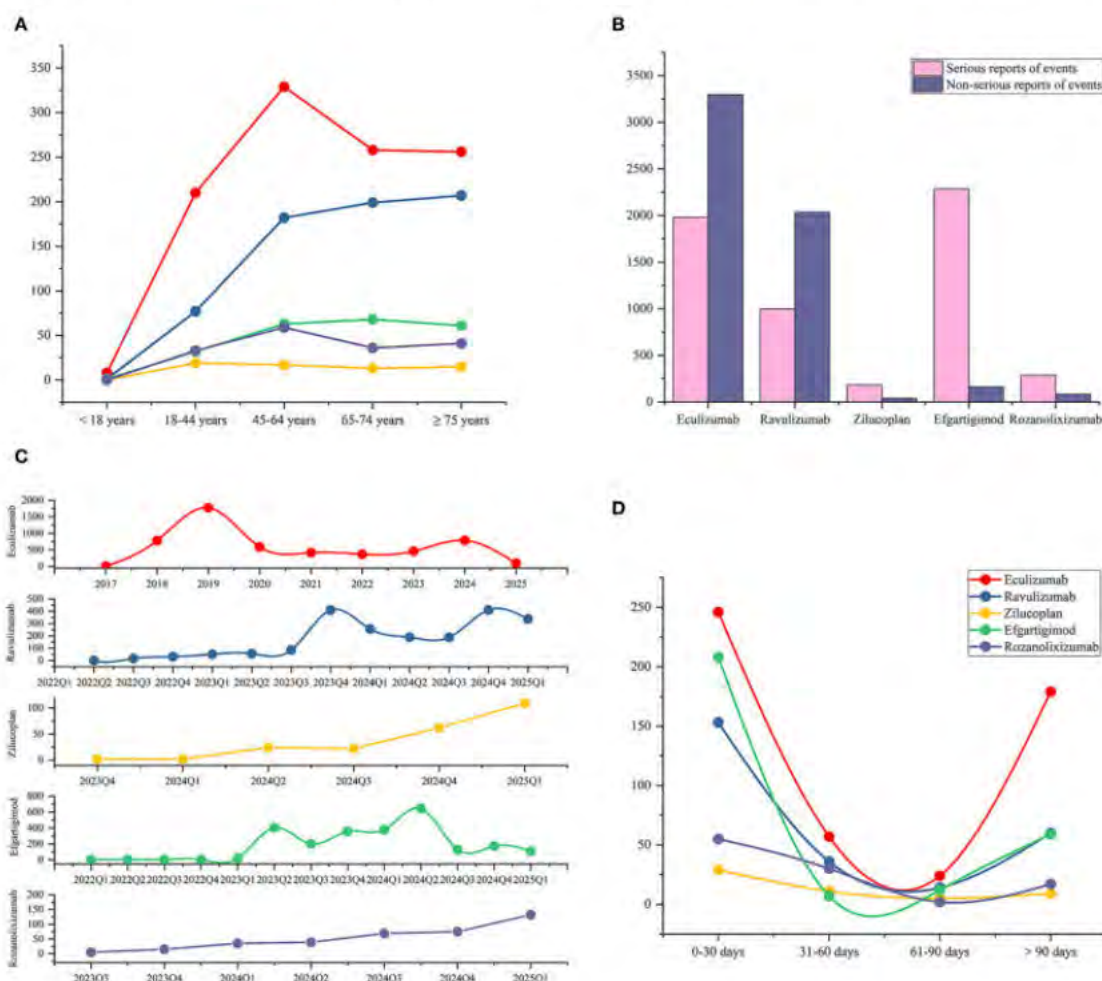
Analiza rozkładu czasu wystąpienia działań niepożądanych wykazała, że dla wszystkich analizowanych leków zdarzenia te najczęściej pojawiały się we wczesnym okresie leczenia, z największą liczbą zgłoszeń w ciągu pierwszych 0–30 dni. Ze względu na brak pełnych danych dotyczących czasu wystąpienia AE obliczono medianę, która lepiej odzwierciedla ogólny rozkład – wynosiła ona poniżej 35 dni (14 dni dla RAV vs. 22 dni dla EFG i 30 dni dla ROZ). Zgłoszenia, w których czas wystąpienia AE przekraczał 90 dni, były drugą najliczniejszą grupą, co podkreśla konieczność ciągłego monitorowania potencjalnych działań niepożądanych o opóźnionym początku.

Dodatkowo, autorzy badania Wang 2025 przeanalizowali wszystkie raporty zawierające informację o czasie wystąpienia AE z odpowiadającymi im terminami preferowanymi (PT). W zgłoszeniach dotyczących rawulizumabu bóle pleców, nieprawidłowe odczucia i zapalenie stawów występowały w ciągu 30 dni, podczas

gdy światłowstręt, zaburzenia mowy i chodu pojawiały się po 90 dniach. Dla efgartigimodu zakażenia wirusem RSV, pęcherze krwi i dyslalie występowały głównie na początku leczenia, natomiast zastoinowa niewydolność serca, katar i przekrwienie płuc pojawiały się później (po 90 dniach). W przypadku rozanoliksyzumabu półpasiec, wysypka i aseptyczne zapalenie opon mózgowych występowały w ciągu 30 dni, natomiast objawy grypopodobne pojawiały się po 90 dniach.

Graficzna prezentacja odnotowanych w bazie FAERS zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów C5 dopełniacza i antagonistów receptora Fc, obejmująca rozkład w zależności od wieku pacjentów, roku zgłoszenia, rodzaju zgłoszenia oraz czasu do wystąpienia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 33. Dane dotyczące odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów C5 dopełniacza i antagonistów receptora Fc w zależności od: (A) wieku pacjentów; (B), rok zgłoszenia; (C) rodzaj zgłoszenia: ciężkie AE oraz inne niż ciężkie AE; (D) czasu do wystąpienia wg bazy FAERS [55]

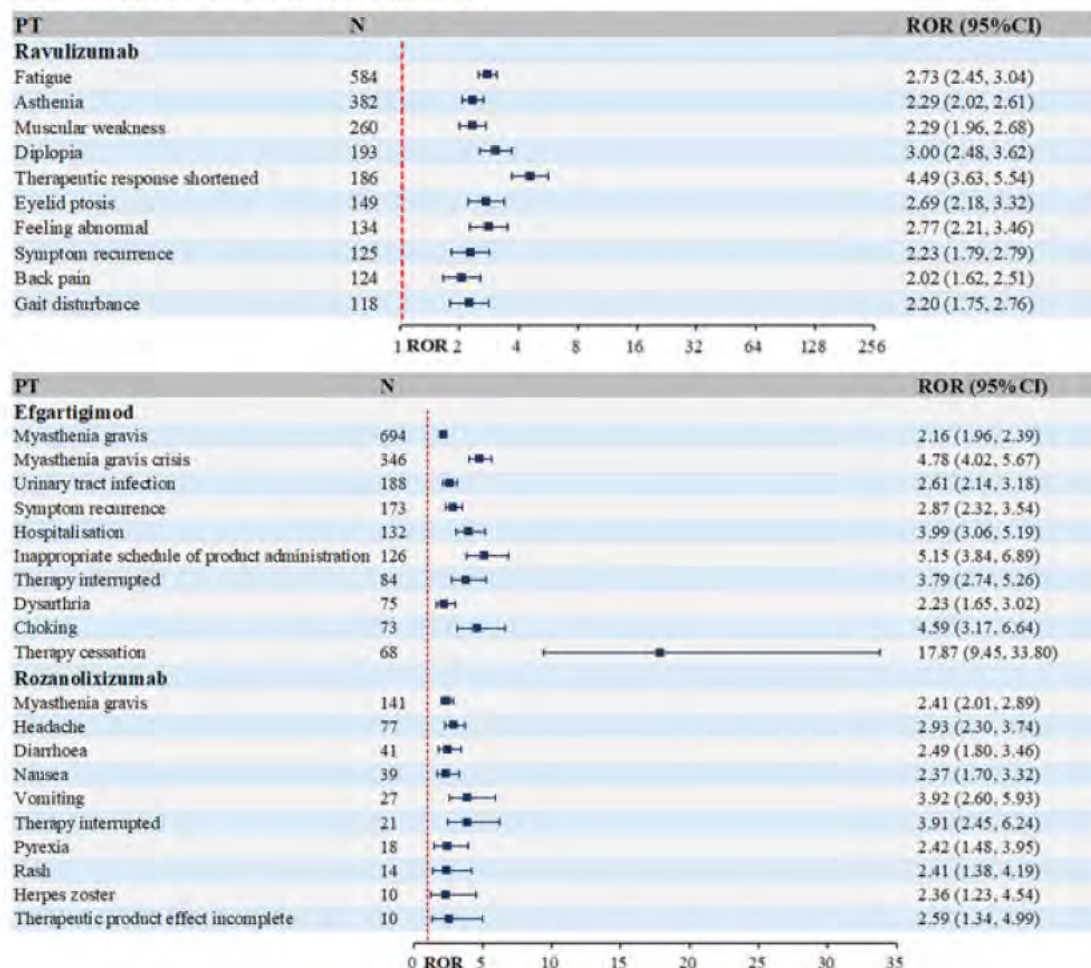


Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane wg terminów preferowanych (PT) związanych z inhibitorami C5 dopełniacza i antagonistów receptora Fc w leczeniu miastonii przedstawiono na wykresie poniżej. Dla rawulizumabu największa liczba zgłoszeń dotyczyła zmęczenia [n=584, ROR (95% CI)=2,73 (2,45–3,04)]. Wśród 10 najczęstszych PT znalazło się 6 objawów ogólnoustrojowych, w tym: zmęczenie, astenia, skrócony efekt terapeutyczny, uczucie nieprawidłowe, nawrót objawów i zaburzenia chodu. Z niniejszej analizy wynika także, że inhibitory antagonistów receptora Fc wykazują wyższy profil ryzyka infekcji w porównaniu z inhibitorami C5 dopełniacza np.:

- Efgartigimod: zakażenie dróg moczowych [n=188, ROR (95% CI)=2,61 (2,14–3,18)],
- Rozanoliksyzumab: półpasiec [n=10, ROR (95% CI)=2,36 (1,23–4,54)].

Dodatkowo, dla rozanoliksyzumabu zgłaszano większą częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie biegunki, nudności i wymiotów.

Wykres 34. Najczęściej odnotowane (top 10) zgłoszenia AE wg terminów preferowanych związane ze stosowaniem RAV, EFG i ROZ na podstawie danych z bazy FAERS [55]



PT = preferred term; ROR = Reporting Odds Ratio

Niniejsza analiza wykazała, że rawulizumab był powiązany z kilkoma nieopisanymi wcześniej działaniami niepożądanymi, takimi jak łuszczycowe zapalenie stawów, niedosłuch i zaburzenia naczyniowe obwodowe. Co istotne, nie odnotowano tych działań w przypadku stosowania rawulizumabu w leczeniu PNH.

Efgartigimod wykazał istotne sygnały toksyczności wątrobowo-nerkowej, w tym działania niepożądane dotyczące wątroby (przerzuty do wątroby, niewydolność wątroby) oraz zaburzenia nerkowe (kamica nerkowa, dyzuria), a także zapalenie gruczołu krokowego, rak prostaty, dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca. Wyniki te stanowią nowe sygnały bezpieczeństwa wymagające dalszych badań. Przy czym w przypadku przerzutów do wątroby oraz raka prostaty (dotyczy EFG) niniejsza analiza wskazuje, że nie istnieje związek przyczynowy między tymi zdarzeniami a stosowaniem leku (należy je uznać za fałszywe sygnały pozytywne). Rozanoliksyzumab wykazywał więcej zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym już opisane biegunki i nudności, a także nieopisane wcześniej wymioty i niestrawność.

Podsumowując, badanie Wang 2025 przedstawiło ocenę profilu bezpieczeństwa inhibitorów C5 dopełniacza (m.in. rawulizumabu) oraz inhibitorów antagonistów receptora Fc (efgartigimodu oraz rozanoliksyzumabu) w praktyce klinicznej poprzez analizę farmakowigilancji, potwierdzając znane działania niepożądane i identyfikując kilka wcześniej niezgłaszanych. Wyniki te dostarczają cennych informacji do monitorowania i zarządzania ryzykiem podczas leczenia dwoma nowymi klasami leków biologicznych.

7.5.2. Dodatkowe dane po MW (Wang 2026 [57], Zhou 2026 [58])

Wang 2026 [57]

W publikacji Wang 2026 przeszukano retrospektywnie bazę danych FAERS, obejmując wszystkie zgłoszenia dotyczące rawulizumabu od I kwartału 2019 roku do IV kwartału 2024 r. celem identyfikacji zdarzeń niepożądanych.

Tabela 53. Charakterystyka zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu na podstawie bazy FAERS (Q1 2019 – Q3 2024 [57])

Characteristics	Number of cases	Proportion of cases (%)
Number of events	6994	
Sex		
Male	3106	44.41
Female	2777	39.71
Missing	1111	15.89
Age		
Median (interquartile range)	60.00 (39.00, 72.00)	
< 18	88	1.26
18–44	378	5.40
45–64	428	6.12
≥ 65	624	8.92
Missing	5476	78.30
Top 5 reporting countries		
United States	6181	88.38
Japan	322	4.60
Germany	109	1.56
United Kingdom	54	0.77
France	39	0.56
Reporter		
Consumer	4965	70.99
Other health professional	7	0.10
Pharmacist	638	9.12
Physician	1352	19.33
Missing	32	0.46
Reporting year		
2019	522	7.46
2020	398	5.69
2021	384	5.49
2022	390	5.58
2023	1409	20.15
2024	3891	55.63

Zidentyfikowano łącznie 6994 zgłoszenia, w których rawulizumab był wskazany jako „pierwotnie podejrzewany”. Sygnały bezpieczeństwa wykryto dla działań niepożądanych wymienionych w ChPL: zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, biegunka oraz nadciśnienia.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 687 zgłoszeń; 25,6%). Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

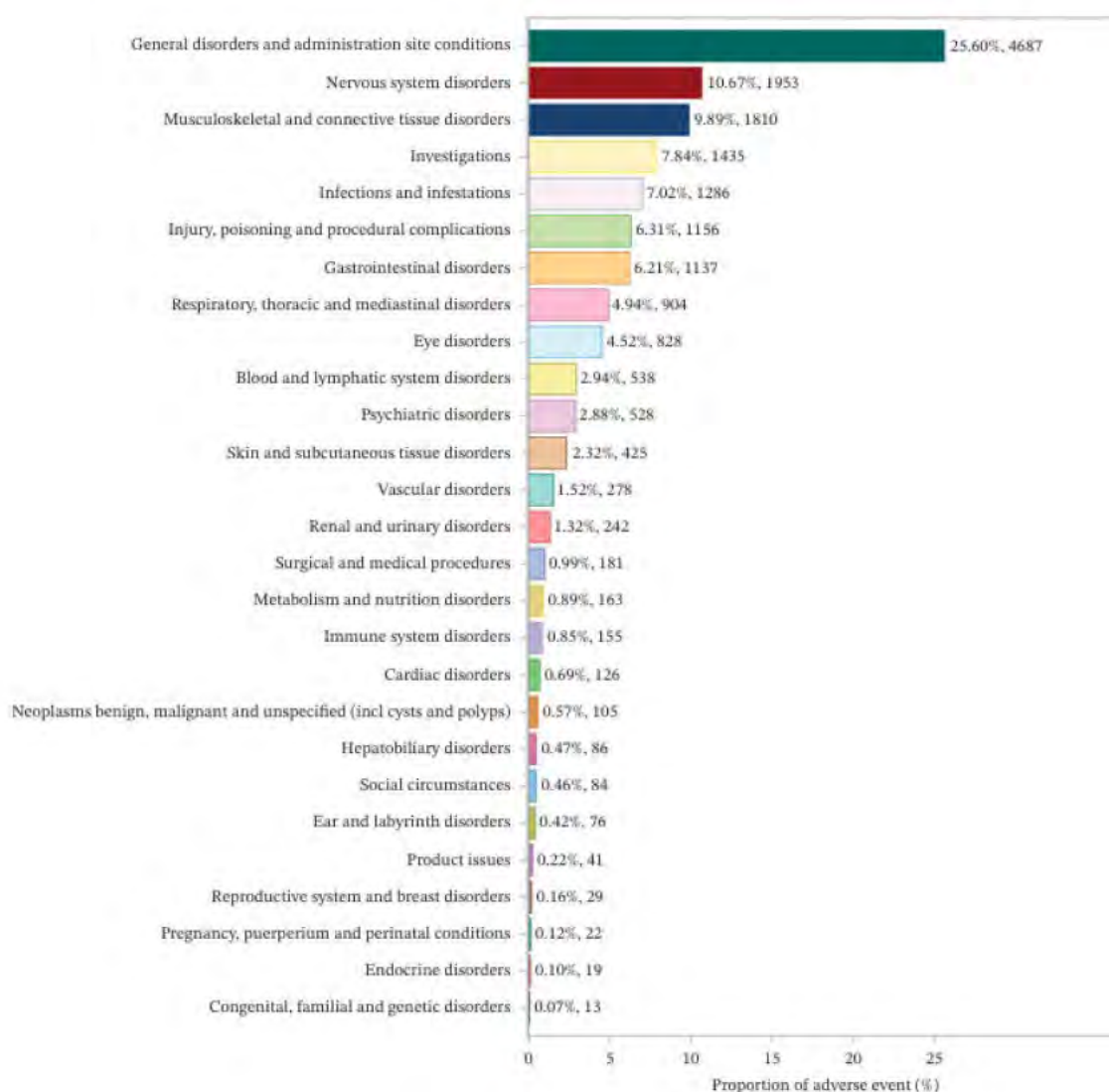


FIGURE 2 | Proportion of AEs by SOC for rawulizumab.

Dodatkowo zidentyfikowano potencjalne nowe sygnały dotyczące zdarzeń niepożądanych niewymienionych w ChPL, w tym różne choroby dot. mięśni (takie jak osłabienie mięśniowe oraz zaburzenia chodu), reakcje ze strony układu nerwowego (uczucie niepokoju), dysfagia oraz choroby oczu (takie jak diplopia), opadanie powieki. Podkreślono znaczenie monitorowania zdarzeń niepożądanych, szczególnie w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia.

Wnioski: W badaniu Wang 2026 przeprowadzono analizę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu na podstawie danych z bazy FAERS, ze szczególnym uwzględnieniem doniesień dostępnych od 2019 roku. Identyfikowane sygnały bezpieczeństwa mają charakter eksploracyjny i mogą stanowić podstawę do dalszych analiz oraz obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki te podkreślają zasadność rutynowego monitorowania pacjentów leczonych rawulizumabem pod kątem działań niepożądanych, w szczególności w trakcie leczenia uogólnionej miastonii (gMG).

Zhou 2026 [58]

W publikacji Zhou 2026 przeszukano retrospektywnie bazę danych FAERS, obejmując wszystkie zgłoszenia dotyczące rawulizumabu od IV kwartału 2018 roku do II kwartału 2025 r. celem identyfikacji zdarzeń niepożądanych. Zidentyfikowano łącznie 9 090 zgłoszeń dotyczących rawulizumabu. Należy jednak podkreślić, iż

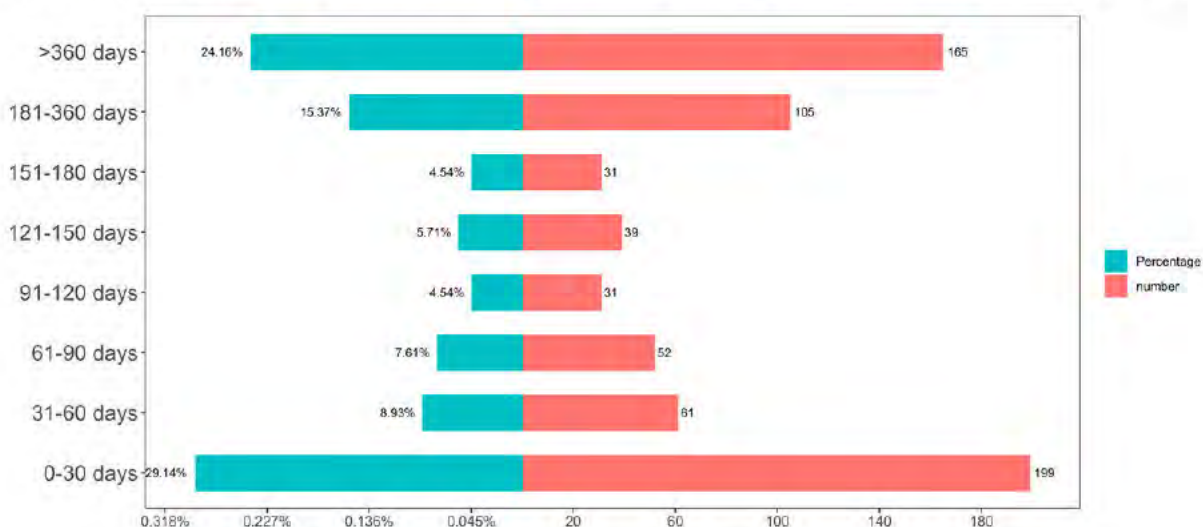
ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD). Najczęściej raportowane zgłoszenia AEs dla rawulizumabu dotyczą gMG: 36,9%, PNH: 21,5% oraz aHUS: 10,6%. Szczegółowe dane przedstawiano w tabeli poniżej.

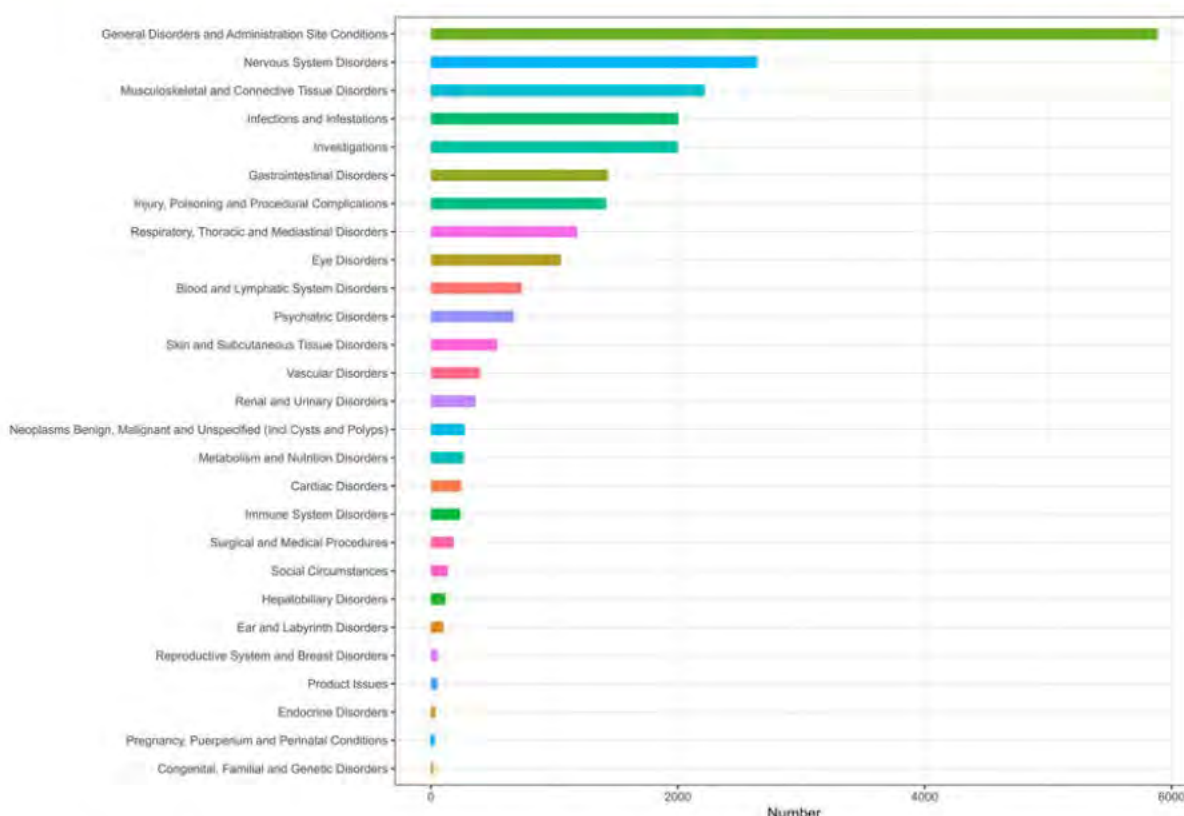
Tabela 54. Charakterystyka zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu na podstawie bazy FAERS (Q4 2018 – Q2 2025 [58])

Characteristics	Case numbers	Case proportion (%)
Number of events	9090	
Gender		
Male	2655	29.2%
Female	2983	32.8%
Unknown	3452	38.0%
Age		
<18	172	1.9%
18-65	1014	11.2%
65-85	820	9.0%
Unknown	7084	77.9%
Top 3 indication		
Myasthenia gravis	3351	36.9%
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	1951	21.5%
atypical hemolytic uremic syndrome	965	10.6%
Outcome		
Hospitalization	1271	14.0%
Death	454	5.0%
Life-Threatening	60	0.7%
Disability	14	0.2%

Characteristics	Case numbers	Case proportion (%)
Number of events	9090	
Top 5 reported countries		
United States	7744	85.2%
Japan	478	5.3%
United Kingdom	151	1.7%
Germany	125	1.4%
Canada	87	1.0%
Reporter		
Consumer	4748	52.2%
Physician	1884	20.7%
Health Professional	432	4.8%
Pharmacist	282	3.1%
Reporting year		
2019	525	5.8%
2020	401	4.4%
2021	388	4.3%
2022	395	4.3%
2023	1403	15.4%
2024	4476	49.2%
2025	1502	16.5%

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz większość odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu dotyczyła okresu pierwszych 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.





Wnioski: Niniejsze badanie farmakowigilacyjne Zhou 2026 wykorzystało bazę danych FAERS do oceny profilu bezpieczeństwa rawulizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analiza potwierdziła, że najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, takie jak zmęczenie, astenia, ból głowy, złe samopoczucie, duszność, ból pleców, uczucie nieprawidłowości oraz diplopia, są zgodne z danymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Jednocześnie zidentyfikowano sygnały dotyczące kilku klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, które nie są obecnie wymienione w ChPL, w tym niedokrwistości (anemia), dysfagii, zakażeń dróg moczowych oraz senności. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do zwiększenia świadomości personelu medycznego w zakresie potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu, wspierając bardziej kompleksową ocenę ryzyka oraz podejmowanie świadomych decyzji terapeutycznych, w tym odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów.

Prezentowane wnioski mają istotne znaczenie kliniczne, wskazując na konieczność zachowania czujności przez klinicystów w monitorowaniu objawów niepożądanych u pacjentów leczonych rawulizumabem oraz dokładnego rozważenia potencjalnych zagrożeń podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

8. WNIOSKI

8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+) oraz [REDACTED] spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [14].

Analiza efektywności klinicznej (AKL) dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana w grudniu 2025. Aktualizację AKL przeprowadzono w maju 2025 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia DOWM.4131.5.2026.2.KGr, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania, MW) [26] oraz obejmuje aktualizację przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, a także aktualizacji 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 [17] oraz dodatkowych niezgodności wskazanych przez analityków AOTMiT w ramach Minimalnych Wymagań (tj. weryfikacja oraz modyfikację bezpośrednich łączy do internetowych źródeł danych oraz elementów cytowania potrzebnych do jednoznacznego zidentyfikowania źródła).

Populację docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym i rozpatrywaną w analizie stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV według klasyfikacji MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR), [REDACTED] zgodnie z ww. kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [14]. Obecnie w programie lekowym B.157 leczona rawulizumabem jest [REDACTED] nie są obecnie objęte leczeniem rawulizumabem w ramach istniejącego programu lekowego.

Niniejsza analiza dotyczy [REDACTED] aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu również [REDACTED]. Aktualne kryteria refundacyjne dla rawulizumabu obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, która może w istotny sposób poprawić jakość życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji i stosowania innych, mniej skutecznych metod leczenia.

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego [REDACTED] jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-Ab+, [REDACTED]. Jest to grupa pacjentów, która mierzy się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, utrzymującymi się objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie pomimo wcześniejszego leczenia oraz jego skutkami ubocznymi. Umożliwienie szerszego dostępu do nowych, zarejestrowanych w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [19].

Komparatorem dla produktu leczniczego Ultomiris® jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza/plazamfereza). W odpowiedzi na minimalne wymagania wybór komparatora został przeanalizowany powtórnie oraz przedstawiono wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań).

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

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

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

- *Howard 2024* [33]: publikacja pełnotekstowa do badania *CHAMPION MG* analizująca efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata);
- *Bril 2023* [35]: materiały konferencyjne do badania *CHAMPION MG* analizujące efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC w subpopulacji pacjentów ze względu na stosowanie wcześniejszego leczenia dożylnymi immunoglobulinami.

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

W analizowanej populacji pacjentów leczonych RAV+SoC zaobserwowano istotnie wyższą w porównaniu do PLC+SoC częstość występowania, zarówno klinicznej odpowiedzi w skali MG-ADL zdefiniowanej jako poprawę (redukcję) o ≥ 3 pkt. względem wartości początkowych (56,7% vs 34,1%; $p = 0,049$), jak również klinicznej odpowiedzi w skali QMG zdefiniowanej jako poprawę o ≥ 5 pkt. względem wartości początkowych (30,0% vs 11,3%; $p = 0,0052$). Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano statystycznie istotne różnice w szansie wystąpienia obu punktów końcowych na korzyść ocenianej interwencji. Jednocześnie należy

podkreślić, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) w skali QMG wynosi 3 punkty; prawie połowa pacjentów z RAV+SoC (44,8%) vs 24,2% z grupy PLC+SoC uzyskała tak zdefiniowaną odpowiedź QMG. Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną uzyskano również w przypadku pozostałych kategorii odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (poprawa o ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt., ≥ 6 pkt.) oraz QMG (poprawa ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt., ≥ 8 pkt.).

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

Szybka poprawa w zakresie MG-ADL po zastosowaniu rawulizumabu odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Zdaniem ekspertów klinicznych trwała skuteczność rawulizumabu, w tym korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej, może zmniejszyć obciążenie chorobą. Z kolei, trwała poprawa kliniczna osiągnięta dzięki stałemu i przewidywalnemu dawkowaniu pomaga radzić sobie z nieprzewidywalnością przewlekłej, zmiennej choroby i obciążeniem związanym z chorobą i może prowadzić do zwiększenia aktywności pacjentów oraz ich opiekunów [19].

Zapisy obowiązującego programu lekowego B.157 nie odpowiadają na potrzeby znacznej części pacjentów – obecnie większość pacjentów kwalifikujących się do leczenia to osoby z bardzo ciężkim przebiegiem choroby, które mogłyby rozpocząć terapię znacznie wcześniej [54]. Rozszerzenie programu umożliwiłoby zapewnienie pacjentom nowoczesnego leczenia w odpowiednim czasie, dając szansę na poprawę jakości życia, ograniczenie liczby hospitalizacji i powrót do aktywności zawodowej i społecznej, przekładając się na mniejsze obciążenie społeczno-gospodarcze.

rawulizumabu w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zapewnienia dostępu do skutecznego leczenia dla pacjentów z gMG i AChR-Ab+ i będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych. Aktualnie Ci pacjenci nie mają dostępu do leczenia aktywnego i stosują wyłącznie SoC. Leczenie rawulizumabem umożliwia uzyskanie odpowiedzi na terapię (MG-ADL, QMG) u pacjentów najbardziej jej potrzebujących, co przekłada się na szybkie odzyskanie sprawności w codziennych czynnościach (kontrola objawów choroby), poprawę jakości życia, w tym zmniejszenie odczuwanego zmęczenia, oraz ograniczenie przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów.

8.2. Wnioski z długoterminowej analizy efektywności klinicznej

Celem przedstawienia długoterminowych danych dotyczących efektywności klinicznej rawulizumabu (RAV+SoC) przedstawiono wyniki przedłużonego badania *CHAMPION OLE* (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT), w którym wszyscy pacjenci po zakończeniu 26-tyg. randomizowanego badania *CHAMPION MG*, mogli przejść do fazy *extension*, podczas której otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat) – dostępne są wstępne wyniki dla 60-tygodniowego okresu leczenia (publikacja Meisel 2023, Habib 2024), jak również końcowe wyniki dla 164-tygodniowego okresu leczenia ocenianą interwencją (publikacja Vu 2025).

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

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

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

... są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania

Dla 4-letniego *follow-up* wskaźnik występowania pogorszenia stanu klinicznego wyniosła 44,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat w pierwszym roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu, następnie wzrósł do 60,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas stosowania PLC+SoC (randomizowany okres badania; RCP) oraz uległ znaczącej redukcji do 12,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas stosowania RAV+SoC podczas całego okresu badania (RCP+OLE). Długoterminowa terapia ocenianą interwencją prowadzi do 71,3% redukcji częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem udziału w badaniu ($p < 0,0001$) oraz 79,1% redukcji w porównaniu do terapii bez rawulizumabu (PLC+SoC). Długotrwała skuteczność rawulizumabu przełożyła się również na redukcję konieczności zastosowania terapii ratunkowej, skutkując zmniejszeniem obciążenia chorobą.

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

Wyniki końcowe dla 164 tyg. leczenia (26 tyg. RCP + 138 tyg. OLE) potwierdzają, że zastosowanie terapii rawulizumabem przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania kortykosteroidów. Odsetek pacjentów przyjmujących GKS w dawkach >10 mg/dzień zmniejszył się o ponad jedną trzecią (z 58% do 37%); 31% pacjentów otrzymywało GKS w dawce ≤ 5 mg/dobę, a 63% w dawce ≤ 10 mg/dobę. A zatem, u pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem podczas fazy OLE odnotowano istotne zmniejszenie średniej dobowej dawki kortykosteroidów (z 17,5 mg/dobę na 11,7 mg/dobę; spadek o około 33%). Ponadto, 12,4% pacjentów zaprzestało stosowania GKS.

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

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw składowej C5 dopełniacza takich jak rawulizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji dawki kortykosteroidów, jak również ograniczenia ich przewlekłego stosowania. Leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [19], a **zatem ograniczenie przewlekłego stosowania GKS w przypadku leczenia rawulizumabem będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia i redukcję obciążenia chorobą analizowanej populacji pacjentów.**

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

8.3. Wnioski z dodatkowej analizy efektywności praktycznej

Wyniki badań z zakresu **efektywności praktycznej** RAV+SoC płynące ze zidentyfikowanych prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Europy (Niemiec, Włoch, Rumunii), Stanów Zjednoczonych, Kanady oraz Japonii wskazują, że leczenie rawulizumabem w warunkach rzeczywistej

praktyki klinicznej w populacji chorych z uogólnioną miastenią seropozytywną (AChR-Ab+) prowadzi do uzyskania poprawy stanu klinicznego w zakresie możliwości samodzielnego wykonywania codziennych czynności (skala MG-ADL), redukcji klinicznych objawów miastonii (skala QMG), zwiększając tym samym częstość występowania wśród pacjentów odpowiedzi na leczenie (w szczególności odpowiedzi klinicznej).

Efekty leczenia obserwowano już po 2 tygodniach terapii i utrzymywały się w kolejnych miesiącach leczenia. Uzyskana dzięki leczeniu rawulizumabem redukcja nasilenia objawów choroby, wpłynęła pozytywnie na poprawę jakości życia pacjentów oraz przyczyniła się do ograniczenia przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów.

Profil bezpieczeństwa leku był korzystny, obserwowane przypadki zdarzeń niepożądanych miały charakter łagodny. Oceniana interwencja była terapią dobrze tolerowaną, a także nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane dane oceniające efektywność praktyczną schematu RAV+SoC we analizowanej populacji pacjentów potwierdzają pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zastosowania ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Podsumowując, leczenie rawulizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest skuteczne i bezpieczne u chorych z gMG AChR-Ab+, w tym chorych, [REDAKTOWANE]

8.4. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL (ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 22.10.2025 r.), stosowanie leku Ultomiris® związane było z wystąpieniem działań niepożądanych, spośród których najczęstszymi AEs o dowolnym stopniu nasilenia były: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Natomiast najcięższymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania rawulizumabu są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe. Należy jednak podkreślić, że ww. działania niepożądane dotyczą populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD).

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa wskazują, że leczenie rawulizumabem w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią jest dobrze tolerowane o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia.

9. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

[REDACTED] zidentyfikowane dowody dotyczące efektywności klinicznej Ultomiris® dotyczą ogólnej populacji pochodzącej z badania CHAMPION MG. Nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających wyniki

[REDACTED] Należy jednak zauważyć, że dane z badania CHAMPION MG dotyczące charakterystyki pacjentów w zakresie stopnia zaawansowania choroby (74% pacjentów z MGFA $\geq$ IIb), jak również zastosowanego wcześniej leczenia, czy przebytych ciężkich zaostrzeń lub przełomów miastenicznych (97% pacjentów była leczona $\geq$ 1 lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami IVIg w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem) wskazują, że [REDACTED]

- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.
- W przypadku danych przedstawionych graficznie (dotyczy głównie parametrów ciągłych) nie zdecydowano się przeprowadzać odczytywania tych danych, jest to postępowanie zasadne biorąc pod uwagę fakt, iż w zdecydowanej większości przypadków autorzy publikacji przedstawili dane pozwalające na wnioskowanie o potencjalnych różnicach w efekcie między interwencjami (wartość p), a odczytywanie danych z wykresu wiąże się z ryzykiem niepewności co do ich dokładności.

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Ultomiris® nie wprowadzono ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwia identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

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

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICOS: *Sacca 2023* [40], *Chen 2023* [41], *Ma 2024* [42] oraz *Zhong 2024* [43], *Sabet 2026* [44] oraz *Filippakopoulou 2026* [45], w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo innowacyjnych terapii m.in. rawulizumabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Szczegółowa analiza ww. przeglądu została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej RAV+SoC względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora [5]. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab), a w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny podawane dożylnie, wymiana osocza). W odpowiedzi na minimalne wymagania wybór komparatora został przeanalizowany powtórnie oraz przedstawiono wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu (nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC).

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 12.05.2026 r. w bazach medycznych oraz do dn. 13.05.2026 r. w rejestrach badań nieopublikowanych zidentyfikowano 1 pierwotne, opublikowane randomizowane badanie kliniczne – *CHAMPION MG* (NCT03920293), bezpośrednio porównujące efekty leczenia rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) z placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl.

Wyniki rejestracyjnego badania *CHAMPION MG* przedstawione zostały w publikacji głównej *Vu* z 2022 roku (wraz z dostępnym suplementem) [27]. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej RAV+SoC vs PLC+SoC korzystano z materiałów dodatkowych: publikacji *Vu 2023* (ocena immunogenności) [28], raportu *EMA 2022* [29], wyników przedstawionych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [30], materiałów konferencyjnych (*Bril 2023* [35], *Muppidi 2023* [36]) oraz [REDACTED]

Ponadto zidentyfikowano publikację *Howard 2024* [33], w której przedstawiono analizę *post-hoc*

dotyczącą oceny wyników w podgrupach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata). Wyniki ww. analizy *post-hoc* przedstawiono w Załączniku 11.5.

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

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

Ponadto, wszyscy pacjenci uczestniczący w randomizowanym badaniu CHAMPION MG po zakończeniu 26-tygodniowego leczenia, mogli przejść do otwartego przedłużenia badania (CHAMPION OLE), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali RAV+SoC (do 4 lat). Zidentyfikowano pełnotekstowe publikacje Meisel 2023 [37] oraz Habib 2024 [38], w której przedstawione zostały wyniki RAV+SoC dla 60-tygodniowego okresu leczenia (dodatkowe 34 tyg. po fazie RCT), zarówno dla oceny skuteczności leczenia (MG-ADL, QMG), jakości życia, jak i bezpieczeństwa. Natomiast, **wyniki końcowe** badania CHAMPION OLE obejmujące 164-tyg. okres obserwacji (dodatkowe 138 tyg. po fazie RCT) przedstawiono w postaci publikacji pełnotekstowej: Vu 2025 [39]. A zatem, dostępne są wyniki oceniające wpływ ocenianej interwencji m.in. na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, które potwierdzają długoterminowe utrzymywanie się efektu w czasie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 badań oceniających efektywność praktyczną rawulizumabu, jako terapii dodanej do standardowego leczenia (RAV+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG i AChR-Ab+ – 6 badań obserwacyjnych: rejestr SPOTLIGHT [63, 64, 65, 66, 67, 70, 71], Stascheit 2025 [62], Huntemann 2025 [59], Katyal 2024 [60], Rossini 2025 [61], Di Martino 2025 [72]) oraz 1 opis serii przypadków: Vilciu 2025 [69].

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

10.2. Wybór komparatora

Pierwotne uzasadnienie wyboru komparatora zostało opracowane w listopadzie 2025 r. Informacje zawarte w analizie były zatem aktualne na dzień złożenia wniosku (grudzień 2026 r.), a przyjęty w raporcie HTA wybór komparatora w postaci SoC należy uznać za uzasadniony oraz zgodny z minimalnymi wymaganiami.

W odpowiedzi na minimalne wymagania zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia DOWM.4131.5.2026.2.KGr [26], wybór komparatora przyjęty do analizy został przeanalizowany powtórnie.

Aktualizacji wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [15, 16] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną [1].

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [15, 16].

Oceniana interwencja (rawulizumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, który w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na białko C5a i C5b, zapobiegając utworzeniu kompleksu atakującego błonę, który u pacjentów z miastenią powstaje w złączu nerwowo-mięśniowym i prowadzi do upośledzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [13, 19]. Długodziałający inhibitor C5 (rawulizumab) zapewnia szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza [19]. Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Ultomiris® w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [14].

Od kwietnia 2024 r. w Polsce jest dostępny program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, w którym finansowane są: rawulizumab i efgartigimod alfa (leki dostępne w mocno zawężonej populacji względem wskazania rejestracyjnego) oraz rytuksymab (dedykowany dużo szerszej populacji niż wnioskowana interwencja oraz na wcześniejszym etapie choroby; składowa SoC) [17]. W odpowiedzi na minimalne wymagania [26] przedstawiono dodatkowe wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC (szczegółowe argumenty przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań).

Oceniana interwencja jest aktualnie refundowana w ramach programu B.157 [17] w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną z MG-ADL ≥ 5 pkt.), u których objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie utrzymują się (MGFA $\geq 11a$) pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (kortykosteroidami doustnymi oraz dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych) oraz zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny [REDACTED]

W niniejszej analizie z grupy komparatorów wyłączono efgartigimod alfa, który jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.157 w tej samej populacji pacjentów co rawulizumab. Porównanie tych technologii zostało przygotowane w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego w 2024 roku jako uzupełnienie do „minimalnych wymagań” [25]. Niniejsza analiza [REDACTED] dla rawulizumabu zgodnie z proponowanym programem lekowym [14]. Efgartigimod alfa nie jest obecnie finansowany [REDACTED]

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. [17] do leków aktualnie refundowanych we wskazaniu miastennii należą: inhibitory acetylocholinoesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny (dożylnie).

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną powszechną praktyką kliniczną dla analizowanej populacji (dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin oraz [REDACTED]) jest zastosowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się:

- inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy),
- glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon),
- niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab),
- a także w przypadku pogorszenia stanu zdrowia – leki ratunkowe, takie jak dożylnie immunoglobuliny (IVIg) oraz wymiana osocza (plazmafereza).

Opisane powyżej podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które określają, że komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być przede wszystkim istniejąca praktyka kliniczna, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

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

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

[REDACTED]

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV według klasyfikacji MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR), z wynikiem [REDACTED]

Obecnie w programie lekowym B.157 leczona rawulizumabem jest [REDACTED]

[REDACTED] Aktualne kryteria refundacyjne rawulizumabu obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Obecne ograniczenia uniemożliwiają wielu pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, która może w istotny sposób poprawić jakość życia oraz ograniczyć potrzebę hospitalizacji i stosowania innych, mniej skutecznych metod leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, [REDACTED]

[REDACTED] Jest to grupa pacjentów, która mierzy się z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą, zagrażającymi życiu i zdrowiu zaostrzeniami choroby, jej znacznym obciążeniem, obniżoną jakością życia, utrzymującymi się objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie pomimo wcześniejszego leczenia oraz jego skutkami ubocznymi. **Umożliwienie szerszego dostępu do nowych, zarejestrowanych w Unii Europejskiej terapii gMG będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [19].**

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

Do udziału w badaniu CHAMPION MG zakwalifikowano dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z masą ciała ≥ 40 kg oraz zdiagnozowaną miastenią uogólnioną (≥ 6 miesięcy przez skринingiem) i dodatnim wynikiem testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl, II–IV klasy wg klasyfikacji klinicznej MGFA oraz wynikiem MG-ADL ≥ 6 pkt. Kryteria włączenia precyzują również konieczność wykonania szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (*Neisseria meningitidis*), czy możliwości kontynuowania w czasie trwania badania terapii standardowej (inhibitorami cholinesterazy, GKS, czy niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi). Z badania wyłączano m.in. pacjentów: z aktywnym lub nieleczonym grasiczakiem, rakiem grasicy lub innym nowotworem złośliwym grasicy (chyba że został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym), przeprowadzoną tymektomią w ciągu 12 miesięcy, zakażeniem *N. meningitidis*, a także pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. ekulizumab) lub planujących zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.

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

[REDACTED]

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

Ponadto, dane z badania CHAMPION MG dotyczące charakterystyki pacjentów w zakresie stopnia zaawansowania choroby [REDACTED] jak również zastosowanego wcześniej leczenia, czy przebytych ciężkich zaostrzeń lub przełomów miastenicznych (97% pacjentów była leczona ≥ 1 lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami IVIg w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem) wskazują, że [REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego

populacja uwzględniona w badaniu **CHAMPION MG** jest [REDAKTOWANE] w populacji docelowej określonej predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu.

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

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

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

Analizowane badanie kliniczne CHAMPION MG charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji – 26-tygodniowa faza badania randomizowanego oraz dodatkowe 4 lata fazy przedłużonej (*extension*). W publikacjach Meisel 2023 oraz Habib 2024 (**CHAMPION OLE**) przedstawiono wyniki w zakresie terapii rawulizumabem (RAV+SoC→RAV+SoC) dla mediany okresu obserwacji (*follow-up*) wynoszącej 442 dni (zakres: 243; 466) oraz mediany czasu trwania terapii 421 dni (zakres: 14-442 dni). Natomiast w publikacji Vu 2025 przedstawione zostały wyniki końcowe fazy *extension* obejmującej łącznie 164 tyg. (dodatkowe 138 tyg. po 26 tyg. podczas fazy RCT); mediana czasu trwania rawulizumabem wyniosła 759 dni (zakres: 14-1265 dni).

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

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

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej, wytyczne metodologiczne EMA zawarte w dokumencie „*Guideline on clinical trials in small populations*” [20], publikację Thomsen 2020 „*Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis*” [21], a także polski raport z 2023 r. dot. miastonii i uwzględnione w nich wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszczyk 2023 [19]) oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [22].

W omawianym badaniu **CHAMPION MG** oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności, jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z gMG. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena wykonywania czynności dnia codziennego w przebiegu miastonii wg skali MG-ADL,

przedstawiona w postaci średniej zmiany łącznej liczby punktów wg MG-ADL w 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej.

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

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

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

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

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

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

[REDACTED]

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

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

We włączonym do analizy badaniu *CHAMPION MG* randomizacja zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych (1:1) przeprowadzono centralnie z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT) oraz stratyfikacji względem regionu (Ameryka Północna, Europa, Azja-Pacyfik, Japonia). Ponadto, analizowana próba kliniczna

została przeprowadzona w reżimie podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*) obejmującego pacjentów, lekarzy (badaczy, personel ośrodka) oraz przedstawicieli sponsora.

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

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

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

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

10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 przeglądów: *Sacca 2023* [40], *Chen 2023* [41], *Ma 2024* [42], *Zhong 2024* [43], *Sabet 2026* [44], *Filippakopoulou 2025* [45] oraz *Kang 2023* [18]. Opracowania *Sacca 2023*, *Chen 2023*, *Ma 2024*, *Zhong 2024* oraz *Sabet 2026*, *Filippakopoulou 2025* są przeglądami systematycznymi, które uwzględniono w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne” niniejszej analizy. Natomiast przegląd *Kang 2023*, niespełniający formalnych wymogów stawianych przeglądom systematycznym również został przeanalizowany przez autorów niniejszej analizy, a wnioski z niego płynące przedstawiono poglądowo w poniższej tabeli.

Tabela 55. Metodyka, kryteria włączenia/wykluczenia oraz wyniki i wnioski z niesystematycznego przeglądu *Kang 2023* [18]

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

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

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji (MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews via Ovid)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania			
		MEDLINE	Embase	Cochrane Central	Cochrane Reviews
1.	ravulizumab/	0	1692	5	0
2.	ravulizumab.af.	462	1768	291	6
3.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	42	191	71	2
4.	1 or 2 or 3	464	1770	299	6
5.	myasthenia gravis/	17197	31812	380	0
6.	("Myasthenia gravis" or gMG or "Generalized Myasthenia Gravis").af.	23266	34812	1255	62
7.	5 or 6	23266	34812	1255	62
8.	4 and 7	87	299	49	2

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2026 r.

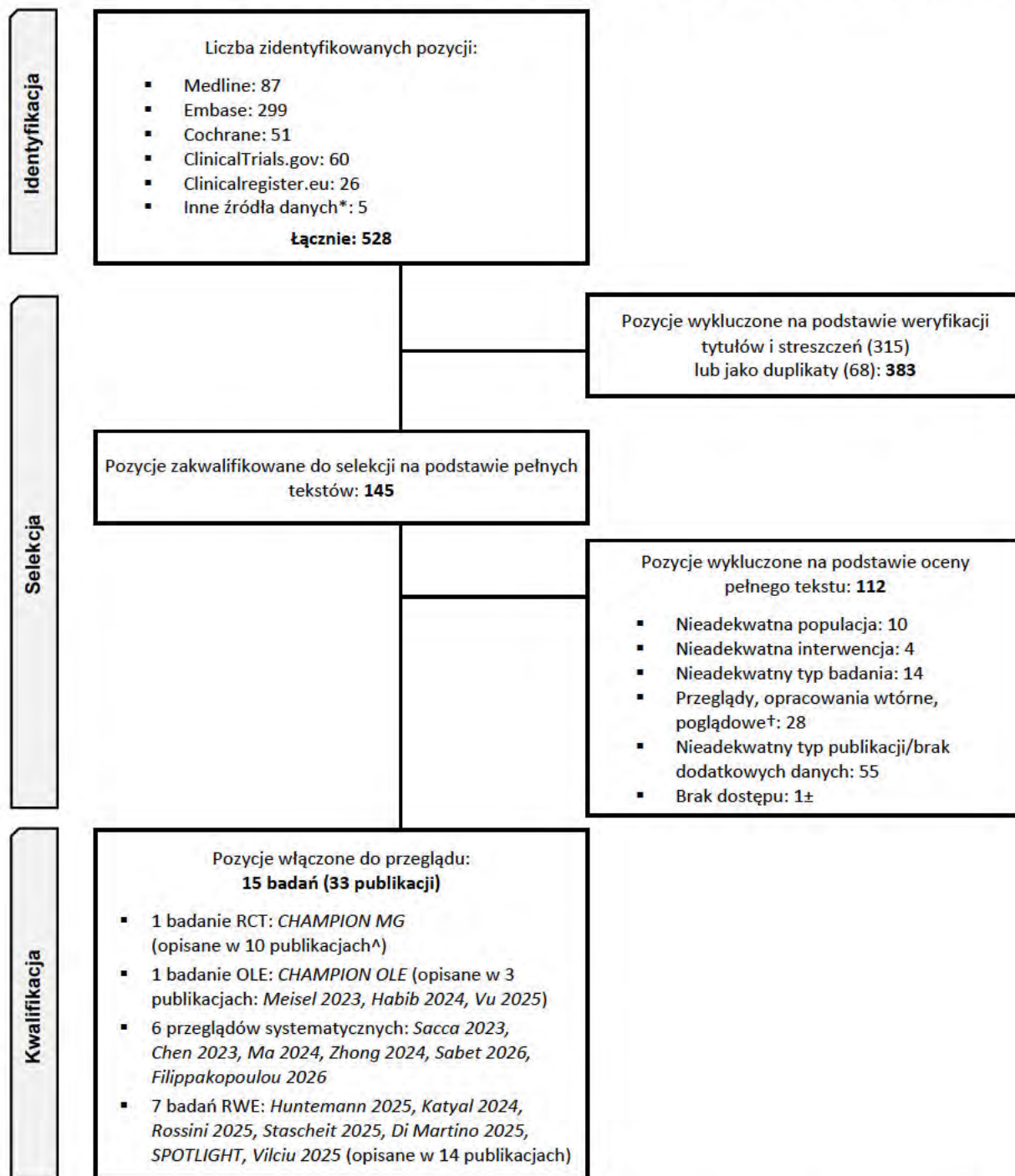
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Ultomiris®

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(Ultomiris OR ravulizumab OR ALXN-1810 OR ALXN1810 OR ALXN1210 OR ALXN-1210)	60
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	+ limit na Adults	26

Data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2026 r.

11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 35. Diagram selekcji badań do przeglądu systematycznego wg PRISMA (po aktualizacji w 2026 r.): rawulizumab



OLE=open label extension; RWE=real world evidence

*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych lub danych konferencyjnych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla RAV+SoC, przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa RAV+SoC, analizy MAIC, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; ^10 publikacji: 3 pełnotekstowe publikacje (*Vu 2022, Vu 2023, Howard 2024*) + [redacted] dokument EMA (EMA 2022) + wyniki pochodzące z rejestru badań klinicznych (NCT03920293) + 2 doniesienia konferencyjne; ± Brak dostępu do publikacji: artykuł w trakcie weryfikacji lub został usunięty z serwisu SSRN na wniosek autora

11.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 58. Charakterystyka badania *CHAMPION MG* wraz z przedłużeniem badania fazy *extension CHAMPION OLE*

Badanie		CHAMPION MG
Podtyp badania wg oceny AOTMIT	IIA	
Ocena w skali RoB 2	Niskie ryzyko (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 85 ośrodków w 13 krajach	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji (centralna, IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: RAV+SoC (N=86) vs PLC+SoC (N=89). Przeprowadzono stratyfikację randomizacji wg regionu: Ameryka Północna, Europa, Azja i Pacyfik oraz Japonia
	Zaślepienie	TAK, badanie typu <i>double-blind</i> ; Pacjenci, badacze (personel ośrodka), przedstawiciele sponsora byli zaślepieni. Wygląd badanego leku, zestawy i etykiety były identyczne dla rawulizumabu i placebo.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości) – badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia rawulizumabu w porównaniu do placebo pod względem zmiany MG-ADL
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	Skuteczność: I-rzędowe: ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia. II-rzędowe: - Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii wg QMG wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.; - Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.); - Odpowiedź kliniczna wg QMG (poprawa o ≥ 5 pkt.); - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (poprawa o: ≥ 2 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt.); - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. odpowiedź); - Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL 15r); - Ocena objawów neurologicznych (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>); - Pogorszenie stanu klinicznego (ogółem, przełom miasteniczny, istotne pogorszenie stanu zdrowia); - Zastosowanie leczenia ratunkowego; - Zastosowanie terapii immunosupresyjnej; - Ocena immunogenności. Dodatkowe punkty końcowe (ang. <i>exploratory data</i>) przedstawione w załączniku: ocena stanu klinicznego wg skali MGC (ang. <i>Miastenia Gravis Composite</i>), ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels</i>) oraz ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. <i>post interventional status</i>; MGFA-PIS). Profil bezpieczeństwa: - Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs): ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia; - Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs): ogółem, związane z leczeniem, poszczególne SAEs (w tym zgony); - Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE; - Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; - Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (TEAE); - Utrata pacjentów z badania; - Hospitalizacja związana z miastenią oraz niezwiązana z miastenią.	

Analiza ITT	Podczas badania <i>CHAMPION MG</i> zachowana została analiza ITT w ocenie skuteczności klinicznej i w analizie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Okres RCP: 26 tygodni (<i>CHAMPION MG</i>) Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Ogółem: 7 (8,1%) w grupie rawulizumabu vs 6 (6,7%) w grupie placebo Przyczyny: - zgon: 2 pacjentów (2,3%) w grupie RAV+SoC vs 0 w grupie PLC+SoC; - wycofanie zgody: 2 (2,3%) vs 1 (1,1%) odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC; - brak <i>compliance</i>: 1 (1,2%) vs 0, odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC; - decyzja lekarza: 1 (1,2%) vs 2 (2,2%), odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC; - naruszenie protokołu: 1 (1,2%) vs 0, odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC; - zdarzenia niepożądane: 0 vs 2 (2,2%), odpowiednio w RAV+SoC i PLC+SoC; - inne: 0 vs 1 (1,1%), odpowiednio w RAV+SoC vs PLC+SoC. Okres OLE: 34 tygodnie (<i>CHAMPION OLE</i>) Ogółem: 7 (8,1%) w grupie rawulizumabu vs 4 (6,7%) w grupie placebo. RAV+SoC→RAV+SoC - zgon: 1 pacjent (1,28%) - utrata pacjentów z badania: 3 (3,85%) - decyzja lekarza: 3 (3,85%) PLC+SoC→RAV+SoC - zgon: 1 pacjent (1,20%) - utrata pacjentów z badania: 2 (2,41%) - decyzja lekarza: 1 (1,20%)
Źródła finansowania	Alexion Pharmaceuticals Inc., (firma ta stała się częścią AstraZeneca 21 lipca 2021 r. i obecnie nazywa się Alexion, AstraZeneca Rare Disease)
Publikacje do badania/inne źródła	<i>CHAMPION MG</i>: - Publikacje: Vu 2022 [27] wraz z suplementem (główna), Vu 2023 [28] (ocena immunogenności), Horward 2024 [33] (analiza <i>post-hoc</i>) - Dokument EMA: EMA 2022 [29] Wyniki w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i>: NCT03920293 [30] Abstrakty konferencyjne: Bril 2023 [35] i Muppidi 2023 [36] <i>CHAMPION OLE (extension)</i>: - Publikacje: Meisel 2023 [37], Habib 2024 [38], Vu 2025 [39] wraz z suplementami
Identyfikatory badania RCT	CHAMPION MG, NCT03920293; ALXN1210-MG-306
Kryteria włączenia	
- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi w momencie podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu. - Zdiagnozowana miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>, MG) co najmniej 6 miesięcy (180 dni) przed datą wizyty przesiewowej, co zostało potwierdzone przez specyficzne kryteria protokołu badania (patrz poniżej). - Rozpoznanie MG na podstawie następujących badań: - Dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR), potwierdzony podczas badania przesiewowego, oraz - Jedno z poniższych: - Nieprawidłowy wynik badania transmisji nerwowo-mięśniowej w wywiadzie, wykazany w badaniu elektromiograficznym pojedynczych włókien elektromiografii lub powtarzalnej stymulacji nerwów; - Pozytywny wynik testu antycholinesterazowego w wywiadzie (np. test z chlorkiem edrofonium), lub - Pacjent wykazał poprawę w zakresie objawów MG podczas przyjmowania doustnych inhibitorów cholinesterazy według oceny lekarza prowadzącego. - Klasyfikacja kliniczna wg skali MGFA (ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical</i>) klasy II – IV podczas badania przesiewowego. - Całkowita liczba punktów w skali oceny czynności dnia codziennego w miastении MG-ADL (ang. <i>Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living</i>) wynosząca ≥ 6 punktów podczas badania przesiewowego oraz randomizacji (dzień 1).	

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

Kryteria wykluczenia

- Jakikolwiek aktywny lub nieleczoney grasiczak. Rak grasicy lub nowotwór złośliwy grasicy w wywiadzie, o ile nie został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez 5 lat lub dłużej przed badaniem przesiewowym.
- Tymektomia w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku w wywiadzie, w tym nadwrażliwość na białka pochodzenia mysiego.
- Zakażenie *N. meningitidis* w wywiadzie.
- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (potwierdzone obecnością miana przeciwciał HIV-1 lub HIV-2).
- Znany stan medyczny lub psychologiczny lub czynnik ryzyka, który w opinii badacza, może przeszkadzać w pełnym udziale pacjenta w badaniu, stwarzać dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zakłócić ocenę pacjenta lub wyników badania.
- Hospitalizacja przez 24 godziny lub dłużej, z jakiegokolwiek powodu, w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed badaniem przesiewowym.
- Cechy kliniczne, które w opinii badacza są zgodne z kryzysem MG / zaostrzeniem lub pogorszenie stanu klinicznego, w czasie wizyty przesiewowej lub w dowolnym momencie przed randomizacją.
- Pacjentki, które planują zająć w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią.
- Pacjentki, które mają dodatni wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego lub w 1. dniu badania.
- Stosowanie następujących terapii w okresie określonym poniżej:
 - Immunoglobulina dożylna w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1);
 - Stosowanie wymiany osocza w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1);
 - Stosowanie rytuksymabu w ciągu 6 miesięcy (180 dni) przed badaniem przesiewowym;
- Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. eculizumab)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (CHAMPION MG): populacja ogółem [27]

Cecha populacji/parametr		RAV+SoC	PLC+SoC
Liczebność populacji, N		86	89
Wiek pacjentów w latach w momencie podania 1. dawki, średnia (SD)		58,0 (13,8)	53,3 (16,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	44 (51)	45 (51)
	Mężczyźni	42 (49)	44 (49)
Rasa*,n (%)	Biała	67 (78)	61 (69)
	Azjaci	15 (17)	16 (18)

	Czarna i Afroamerykanie	2 (2)	4 (4)
	Inna	0 (0)	3 (3)
	Nie raportowano	2 (2)	5 (6)
Masa ciała, kg	Średnia (SD)	91,6 (23,4)	90,9 (29,5)
	≥40 kg <60 kg, n (%)	7 (8)	11 (12)
	≥60 kg <100 kg, n (%)	47 (55)	47 (53)
	≥100 kg, n (%)	32 (37)	31 (35)
Wiek w czasie diagnozy miastennii, lata, średnia (SD)		48,6 (18,5)	43,7 (19,0)
Czas od diagnozy uogólnionej miastennii, lata, średnia (SD)		9,8 (9,7)	10,0 (8,9)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL **, średnia (SD)		9,1 (2,6)	8,9 (2,3)
Wyjściowa liczba punktów QMG#, średnia (SD)		14,8 (5,2)	14,5 (5,3)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA^, n (%)	IIa	22 (26)	24 (27)
	IIb	17 (20)	15 (17)
	IIIa	22 (26)	34 (38)
	IIIb	19 (22)	11 (12)
	IVa	2 (2)	4 (4)
	IVb	4 (5)	1 (1)
Stosowanie jakiegokolwiek terapii immunosupresyjnej (IST) w momencie włączenia do badania, n (%)	Ogółem	76 (88)	81 (91)
	Glikokortykosteroidy	56 (65)	65 (73)
	Inne terapie immunosupresyjne&	56 (65)	63 (71)
	≥2 inne IST	36 (42)	47 (53)

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

*Zgłoszone samodzielnie przez pacjentów w odpowiedzi na opcjonalne pytanie w formularzu opisu przypadku podczas wizyty przesiewowej.

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

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

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

&Inne terapie immunosupresyjne obejmowały azatioprynę, cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu i takrolimus.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w przedłużonym badaniu CHAMPION OLE (open-label extension) [39]			
Cecha populacji/parametr		RAV+SoC→RAV+SoC	PLC+SoC→RAV+SoC
Liczba populacji, N		78	83
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)		58,2 (13,6)	53,6 (16,4)
Płeć, n (%)	Kobiety	40 (51,3)	42 (50,6)
	Mężczyźni	38 (48,7)	41 (49,4)
Rasa*, n (%)	Biała	61 (78,2)	57 (68,7)
	Azjaci	13 (16,7)	14 (16,9)
	Czarna i Afroamerykanie	2 (2,6)	4 (4,8)
	Inna	2 (2,6)	8 (9,6)
Nasilenie objawów wg klasyfikacji MGFA^	Klasa IIA/b	36 (46,2)	35 (42,2)
	Klasa IIIa/b	37 (46,2)	43 (51,8)
	Klasa IVa/b	5 (6,4)	5 (6,0)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL*, średnia (SD)		9,2 (2,6)	8,9 (2,2)
Wyjściowa liczba punktów QMG**, średnia (SD)		14,8 (5,2)	14,3 (5,2)

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

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

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

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

Ocena nasilenia klinicznych objawów choroby QMG	II-rzędowy: średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia. Analizowano nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG ogółem (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i>) z uwzględnieniem 13 obszarów w obrębie oczu (2 pozycje), twarzy (1 pozycja), objawów opuszkowych (2 pozycje), motoryki dużej/całe ciało (6 pozycji), osiowej (1 pozycja) oraz funkcji oddechowych (1 pozycja). Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzana została przez lekarza. Nasilenie objawów klasyfikowano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak nasilenia (ang. <i>none</i>), natomiast 3 punkty- świadczą o poważnym nasileniu objawów choroby (ang. <i>severe</i>). Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; <i>minimal clinically important difference</i>) w skali QMG wynosi 3 punkty.	MD (95%CI); p
Odpowiedź na leczenie w skali QMG	Autorzy badania <i>CHAMPION MG</i> analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako ≥ 5 punktowa poprawa w zakresie skali QMG. Dodatkowo, analizowano również inne kategorie odpowiedzi na leczenie tj. odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. poprawa stanu zdrowia wyrażona w postaci redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg QMG.	n (%) OR (95% CI); p
Ocena jakości życia w miastonii wg MG-QoL-15r	Analizowano jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL 15r w oparciu o 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem (podwójne widzenie), możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastonii na jakość życia pacjentów. W ramach każdej z ocenianej domen możliwa była odpowiedź w zakresie od 0 do 3 pkt., gdzie wartość 0 oznacza brak wpływu (ang. <i>not at all</i>), 1 – nieznaczny wpływ (ang. <i>somewhat</i>), natomiast wartość 2 świadczy o bardzo dużym wpływie na jakość życia (ang. <i>very much</i>). Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oznacza poprawę jakości życia.	MD (95%CI); p
Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>	Ocena wpływu różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w niniejszym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 5 pkt., gdzie 1 pkt. – oznacza „<i>nigdy- brak wpływu</i>” natomiast wartość 5 pkt. – „<i>zawsze</i>”. Łączna liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 19 do 95 punktów. Wartość minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MID; <i>minimal clinically important difference</i>) wg kwestionariusza <i>Neuro-QoL</i>-zmęczenie nie został zdefiniowany. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia pacjentów.	MD (95%CI); p
Pogorszenie stanu klinicznego	Punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie: ▪ przełomu miastenicznego skutkującego niewydolnością oddechową i/lub wystąpieniem poważnych objawów opuszkowych wymagających intubacji pacjentów lub opóźnienia usunięcia rurki intubacyjnej wśród pacjentów po operacji, lub ▪ Istotne pogorszenie objawów choroby zdefiniowano jako co najmniej 2 lub 3 punktowe pogorszenie stanu zdrowia pacjentów podczas badania, względem wartości wyjściowej w którymkolwiek z obszarów ocenianych w skali MG-ADL z wyjątkiem podwójnego widzenia oraz opadających powiek, lub ▪ Konieczność zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji	n (%) OR (95% CI); p

	zagrożenia życia pacjentów (opinia badacza).	
Zastosowanie leczenia ratunkowego	Częstość występowania terapii ratunkowej ogółem, terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów. Jak również częstość stosowania poszczególnych rodzajów terapii ratunkowej: immunoglobuliny dożyłne, wysokie dawki GKS, plazmafereza.	Liczba zdarzeń n (%) OR (95% CI); p
Zastosowanie terapii immunosupresyjnej	Częstość (liczby i odsetki pacjentów) zastosowania przez pacjentów podczas 26 tyg. leków immunosupresyjnych jako terapii współtowarzyszącej (SoC): GKS, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny, takrolimusu, metotreksatu, jak również odsetków pacjentów stosujących dwa leki immunosupresyjne ogółem oraz ww. kombinacje 2 leków IST. W przypadku CHAMPION OLE przedstawiono natomiast odsetki pacjentów, którzy podczas fazy <i>extension</i> dokonali zmiany przyjmowanych IST, w tym dokonali redukcji dawki GKS, czy przerwali leczenia GKS.	n (%) OR (95% CI); p
Immunogenność	Immunogenność tj. liczba i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wytworzyły się przeciwciała przeciwko rawulizumabowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i> ; ADA), Pacjenci z pozytywnymi wynikami na obecność ADA związanymi z leczeniem rawulizumabem byli dalej oceniani pod kątem wpływu immunogenności na farmakokinetykę i farmakodynamiki. Dane badano przy użyciu zwalidowanego elektrochemiluminescencyjnego testu wiązania ligandu z czułością 80,7 ng/ml i precyzją (współczynnik zmienności) ≤16,1%.	n (%)
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wg MG-ADL	Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wyrażonej w tygodniach wg MG-ADL: ≥2 pkt. poprawa oraz ≥3 pkt. poprawa (odpowiedź kliniczna)	Tygodnie (95 %CI)
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wg QMG	Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wyrażonej w tygodniach wg QMG: ≥3 pkt. poprawa (MID) oraz ≥5 pkt. poprawa	Tygodnie (95 %CI)
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>, AEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania leczenia	n (%) OR (95% CI); p
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>, SAEs)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania leczenia.	n (%) OR (95% CI); p
Zgony	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	n (%) OR (95% CI); p
Utrata pacjentów z badania	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy: ogółem oraz z podaniem przyczyny	n (%) OR (95% CI); p
Hospitalizacja	Liczby i odsetki pacjentów, wymagających hospitalizacji z powodu miastonii, jak również z powodu przyczyn niezwiązanych z miastenią,	n (%) OR (95% CI); p
Dodatkowe punkty końcowe (ang. <i>exploratory data</i>) – przedstawione w załączniku analizy		

Ocenę stanu klinicznego pacjentów w skali MGC (ang. <i>Miastenia Gravis Composite</i>)	10-punktowa skala oceniająca m.in. opadanie powiek przy patrzeniu w górę, podwójne widzenie, zamykanie oczu, mowa, żucie, połykanie, oddychanie, zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa, odwodzenie w stawie barkowym oraz zginanie w stawie barkowym. Każdą z domen skali oceniano w zakresie od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza- prawidłowy stan, natomiast 5 pkt. - ciężkie osłabienie;	MD (95%CI); p
Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>Health State Utility Index Value</i>) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonale zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale, VAS</i>) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).	MD (95%CI); p
Ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (MGFA-PIS)	W niniejszej skali oceniono liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poprawy, braku zmian, pogorszenie, zaostrzenie lub zgon z powodu choroby.	n (%) OR (95% CI); p

*Autorzy badania CHAMPION analizowali również punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki (m.in. zmiana stężenia rawulizumabu w surowicy krwi, procentowa zmiana stężenia wolnego białka C5 dopełniacza, terapie uzupełniające w celu podtrzymania efektu leczenia (ang. *during the maintenance treatment phase*))

11.4. Dodatkowe dane analizowane w badaniu CHAMPION MG

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

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

Dodatkowo, w badaniu CHAMPION MG (załączniku do publikacji głównej Vu 2022 [27]) przedstawiono analizę wrażliwości dla głównego punktu końcowego dotyczącego ocena czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), zdefiniowanego jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Analiza wrażliwości dla I-rzędowego punktu końcowego; RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27]

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

Analizowana populacja	Badanie (źródło)	Średnia zmiana MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych	
		Różnica średnich [^] zmian (SEM)	95%CI
Populacja mFAS (<i>modified full analysis set</i>) [§]		-1,8 (0,49)	-2,8; -0,9

[†] Analiza wrażliwości oparta na placebo, w której zastosowano mechanizm brakujących danych nielosowych.

[‡] Analiza wrażliwości punktu krytycznego oparta na metodzie testu warunków skrajnych z korektą delta przy założeniu, że pacjenci, którzy przerwali leczenie rawulizumabem, doświadczyli pogorszenia zdefiniowanego przez wstępnie określoną korektę (delta) w pierwotnym punkcie końcowym skuteczności w porównaniu z obserwowanym wynikiem skuteczności pacjentów, którzy kontynuowali badanie do następnej wizyty. Punkt krytyczny występuje przy zmianie o 6,5 punktu.

[§] Pacjenci zostali wykluczeni z analizy, jeśli w randomizowanym okresie badania wystąpiło u nich zdarzenie niepożądane związane z Covid 19.; jeśli pacjent pominął dwie kolejne zaplanowane dawki podczas fazy RCT z powodu Covid-19; jeśli przedwcześnie zakończył badanie RCT z powodu Covid-19; lub jeśli byli leczeni z powodu Covid-19 podczas fazy RCT łącznie z lekami stosowanymi również w miastenii.

[^]LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); MMRM – model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*); SEM błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)

W oparciu o powyższe wyniki można stwierdzić, iż wskazane powyżej analizy wrażliwości (ang. *prespecified sensitivity analyses*) potwierdzają pierwotny wynik I-rzędowego punktu końcowego (są z nim spójne); wysoka wiarygodność uzyskanych wyników.

11.4.2. Analiza dodatkowych punktów końcowych (ang. *exploratory data*)

W ramach uzupełnienia analizy skuteczności klinicznej przedstawianej w publikacji Vu 2022 do badania CHAMPION MG, przedstawiono dodatkowe dane (ang. *exploratory data*) dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC, zidentyfikowane w materiałach [REDACTED] oraz abstrakcie konferencyjnym Muppidi 2023 [36].

W ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono:

- Ocenę stanu klinicznego pacjentów w skali MGC (ang. *Miastenia Gravis Composite*), będącej 10-punktową skalą oceniającą m.in. opadanie powiek przy patrzeniu w górę, podwójne widzenie, zamykanie oczu, mowa, żucie, połykanie, oddychanie, zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa, odwodzenie w stawie barkowym oraz zginanie w stawie barkowym. Każdą z domen skali oceniano w zakresie od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza- prawidłowy stan, natomiast 5 pkt. -ciężkie osłabienie;
- Ocenę jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*). Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonale zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia);
- Ocenę statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. *post interventional status; MGFA-PIS*) uwzględniającą poprawę, brak zmian, pogorszenie, zaostrzenie lub zgon z powodu choroby.

Ocena stanu klinicznego wg skali MGC-PIS oraz jakości życia wg EQ-5D-5L – dane ciągłe

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena statusu choroby wg skali MFGA-PIS – dane dychotomiczne

Dane dla punktu końcowego przedstawiono poniżej.

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

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

W posterze konferencyjnym *Bril 2023* [35] porównywano efektywność kliniczną RAV+SoC vs PLC+SoC wśród pacjentów z uogólnioną miastenią w subpopulacji pacjentów w zależności od faktu czy stosowali bądź nie stosowali uprzednio dożylną terapię immunoglobulinami (IVIg).

Autorzy posteru konferencyjnego *Bril 2023* przeprowadzili:

- Ocena czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL;
- Ocena klinicznych objawów miastении w skali QMG ogółem.

Do badania *CHAMPION MG* zakwalifikowano:

- 79 pacjentów, u których nie stosowano uprzednio immunoglobulin dożylnie (41 osób w grupie RAV+SoC oraz 38 pacjentów w ramieniu PLC+SoC);
- 96 pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin jako terapia doraźna w sytuacji zaostrzenia choroby (ang. *acute*) bądź na stałe (ang. *chronic*): 45 osób w grupie RAV+SoC oraz 51 pacjentów w ramieniu PLC+SoC.

Łącznie u 46 pacjentów (24 w grupie RAV+SoC vs 22 w ramieniu PLC+SoC) stosowano uprzednio immunoglobuliny w postaci dożylniej.

Autorzy posteru *Bril 2023* nie odnotowali znaczących różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów w zależności od tego czy stosowali lub nie stosowali wcześniej terapii IVIg.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej (RAV+SoC vs PLC+SoC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowanej wcześniej lub braku wcześniejszej terapii dożylnymi immunoglobulinami [35] – dane ciągłe

Punkt końcowy ^z	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SOC*	
					Różnica średnich zmian (95% CI)	Wartość p
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL ogółem						
Brak leczenia IVIg	CHAMPION MG	26 tyg.	RAV+SoC	41	-2,1 (-3,6; -0,5)	bd
			PLC+SoC	38		
RAV+SoC			45	-1,3 (-2,8; -0,6)	bd	
PLC+SoC			51			
Leczenie IVIg ogółem (zaostżenia bądź na stałe)			RAV+SoC	bd	-1,1 (-2,6; -0,0)	bd
			PLC+SoC	bd		
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii wg skali QMG ogółem						
Brak leczenia IVIg	CHAMPION MG	26 tyg.	RAV+SoC	41	-2,4 (-4,2; -0,7)	bd
			PLC+SoC	38		
RAV+SoC			45	-1,6 (-3,2; -0,0)	bd	
PLC+SoC			51			
Leczenie IVIg ogółem (zaostżenia bądź na stałe)			RAV+SoC	bd	-2,3 (-4,6; 0,1)	bd
			PLC+SoC	bd		

bd – brak danych; *Obliczono przez autorów posteru Bril 2023

Terapia zawierająca rawulizumab stanowi skuteczniejszą względem osób leczonych PLC+SoC opcję terapeutyczną, bez względu na fakt czy pacjenci stosowali uprzednio immunoglobuliny (doraźnie lub na stałe) lub nie stosowali wcześniej IVIg w przypadku obu ocenianych punktów końcowych.

W obu analizowanych skalach rejestrowano poprawę stanu zdrowia pacjentów leczonych RAV+SoC w zakresie możliwości wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego (MG-ADL) oraz redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg skali QMG.

Pomiędzy porównywanymi grupami (RAV+SoC vs PLC+SoC) odnotowano istotne statystycznie różnice w ocenie czynności dnia codziennego w miastении wg skali MG-ADL, bez względu na fakt czy pacjenci byli lub nie byli leczeni wcześniej IVIg. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych rawulizumabem.

Obliczona przez autorów posteru Bril 2023 różnica średnich zmian w zakresie redukcji nasilenia klinicznych objawów miastении wg skali QMG jest istotna statystycznie na korzyść terapii RAV+SoC względem PLC+SoC w przypadku subpopulacji nie leczonej wcześniej immunoglobulinami, jak również leczonej uprzednio IVIg w sposób doraźny lub na stałe.

Pomiędzy grupami chorych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego w subpopulacji chorych stale leczonych IVIg. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych rawulizumabem.

Podsumowując, leczenie z zastosowaniem rawulizumabu (RAV+SoC) stanowi skuteczniejszą względem terapii standardowej (PLC+SoC) opcję leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią, bez względu na fakt czy pacjenci leczeni byli wcześniej immunoglobulinami w postaci dożylnej.

11.4.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg skali MG-ADL

W tabeli poniżej przedstawiono czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali MG-ADL u pacjentów otrzymujących placebo lub rawulizumab w trakcie 26-tyg. okresu randomizowanego badania *CHAMPION MG*. Wyniki zaczerpnięte z publikacji *Habib 2024* [38].

Tabela 63. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali MG-ADL (*CHAMPION MG*) dla 26-tyg. okresu leczenia; RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [44]

Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wg MG-ADL	≥2-punktowa redukcja		≥3-punktowa redukcja	
	PLC+SoC	RAV+SoC	PLC+SoC	RAV+SoC
Liczba pacjentów, N ^a	89	86	89	86
25. percentyl (95% CI), tygodnie	1,1 (1,1; 1,7)	1,1 (NA; NA)	2,1 (1,1; 4,1)	1,1 (1,1; 1,3)
50. percentyl (95% CI), tygodnie	4,1 (2,1; 10,1)	1,9 (1,1; 3,9)	12,1 (10,0; 26,0)	4,1 (2,1; 12,1)
75. percentyl (95% CI), tygodnie	18,4 (12,1; NA)	10,4 (4,1; 12,7)	NA	26,2 (12,4; NA)
Wartość p ^b vs placebo	-	0,0251	-	0,0471
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	n=69	n=74	n=54	n=62
Średnia (SD), tygodnie	5,4 (6,4)	3,9 (4,8)	6,5 (6,4)	5,6 (7,3)
Mediana (min, max), tygodnie	2,1 (1,0; 26,3)	1,3 (0,9; 18,4)	4,1 (1,0; 26,1)	1,9 (0,9; 26,3)

^aNa podstawie metody produktu granicznego Kaplana-Meiera ; ^bTest log-rank; NA – niedostępne (ang. *not available*)

11.4.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg skali QMG

W tabeli poniżej przedstawiono czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali QMG u pacjentów otrzymujących placebo lub rawulizumab w trakcie 26-tyg. okresu randomizowanego badania *CHAMPION MG*. Wyniki zaczerpnięte z publikacji *Habib 2024* [38].

Tabela 64. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali QMG dla 26-tyg. okresu leczenia; RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [38]

Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wg QMG	≥3-punktowa redukcja		≥5-punktowa redukcja	
	PLC+SoC	RAV+SoC	Placebo	PLC+SoC
Liczba pacjentów, N ^a	89	86	89	86
25. percentyl (95% CI), tygodnie	2,1 (1,3; 4,1)	1,1 (1,1; 1,4)	18,1 (10,1; NA)	2,1 (1,1; 4,1)
50. percentyl (95% CI), tygodnie	18,1 (10,3; NA)	4,1 (2,1; 10,0)	NA (26,3; NA)	18,1 (10,0; NA)
75. percentyl (95% CI), tygodnie	NA	26,3 (12,1; NA)	NA	26,4 (26,4; NA)
Wartość p ^b vs placebo		0,0081		0,0005
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	n=50	n=61	n=27	n=47
Średnia (SD), tygodnie	7,1 (7,5)	4,2 (5,4)	9,9 (7,8)	6,3 (6,8)
Mediana (min, max), tygodnie	3,0 (0,9; 26,1)	1,9 (0,6; 26,3)	10,1 (1; 26,2)	2,4 (0,9; 26,4)

^aNa podstawie metody produktu granicznego Kaplana-Meiera ; ^bTest log-rank; NA – niedostępne (ang. *not available*)

11.5. Analiza *post-hoc* do badania CHAMPION MG: czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata)

Miastenia ma najczęściej zmienny oraz nieprzewidywalny przebieg. Objawy są zwykle gorsze i trudniejsze do kontrolowania w ciągu kilku pierwszych lat po diagnozie. Ponad 50% pacjentów początkowo ma objawy oczne, z czego u większości z nich, w ciągu pierwszych 2 lat dojdzie do uogólnienia na pozostałe mięśnie (uogólniona postać miastenii). Powyższe dane nasuwają zatem pytanie, czy wcześniejszy dostęp do leczenia przekłada się na lepsze jego wyniki.

W ramach publikacji do głównego badania CHAMPION MG – Howard 2024 [33], przedstawione zostały wyniki analizy *post-hoc* bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (RAV+SoC) względem grupy kontrolnej PLC+SoC dla wyodrębnionych subpopulacji przedstawionych ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata).

Charakterystyka wyjściowa badania CHAMPION MG w zakresie rozpatrywanych subpopulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); CHAMPION MG [33]

Charakterystyka		≤ 2 lata od diagnozy MG			> 2 lata od diagnozy MG		
		RAV+SoC	PLC+SoC	Ogółem	RAV+SoC	PLC+SoC	Ogółem
Liczebność populacji, N		19	16	35	67	73	140
Wiek pacjentów w latach w momencie podania 1. dawki (infuzji), średnia (SD)		62,9 (11,97)	58,6 (13,46)	60,9 $\pm$ 12,67	56,6 $\pm$ 14,08	52,1 $\pm$ 16,42	54,3 $\pm$ 15,45
Płeć żeńska, n (%)		5 (26,3)	6 (37,5)	11 (31,4)	39 (58,2)	39 (53,4)	78 (55,7)
Wiek w czasie diagnozy miastении, lata, średnia (SD)		62,0 (11,82)	57,7 (13,47)	60,0 (12,60)	44,8 (18,41)	40,7 (18,78)	42,6 (18,65)
Wyjściowa liczba punktów MG-ADL, średnia (SD)		8,8 (1,74)	9,8 (2,51)	9,3 (2,15)	9,2 (2,83)	8,8 (2,22)	9,0 (2,53)
Wyjściowa liczba punktów QMG, średnia (SD)		13,5 (4,57)	13,7 (5,65)	13,6 (5,02)	15,2 (5,34)	14,6 (5,20)	14,9 (5,26)
Wcześniejszy zabieg tymektomii, n (%)		2 (10,5)	3 (18,8)	5 (14,3)	36 (53,7)	34 (46,6)	70 (50,0)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA, n (%)	II	9 (47,4)	12 (75,0)	21 (60,0)	30 (44,8)	27 (37,0)	57 (40,7)
	III	10 (52,6)	4 (25,0)	14 (40,0)	31 (46,3)	41 (56,2)	72 (51,4)
	IV	0	0	0	6 (9,0)	5 (6,8)	11 (7,9)
Stosowanie jakiegokolwiek terapii immunosupresyjnej (IST) w momencie włączenia do badania, n (%)	Ogółem	18 (94,7)	14 (87,5)	32 (91,4)	58 (86,6)	67 (91,8)	125 (89,3)
	Glikokortykosteroidy	8 (42,1)	5 (31,3)	13 (37,1)	12 (17,9)	13 (17,8)	25 (17,9)
	1 terapia IST^	5 (26,3)	1 (6,3)	6 (17,1)	15 (22,4)	15 (20,5)	30 (21,4)
	GKS + 1 terapia IST^	5 (26,3)	8 (50,0)	13 (37,1)	31 (46,3)	39 (53,4)	70 (50,0)

MG-ADL (Myasthenia gravis – Activities of Daily Living); MGFA (ang. Myasthenia Gravis Foundation of America); QMG (Quantitative Myasthenia Gravis); ^Niesteroidowe terapie immunosupresyjne obejmowały zastosowanie: azatiopryny, cyklosporyny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu.

11.5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania schematu RAV+SoC vs PLC+SoC dla analizowanych subpopulacji oceniano następujące punkty końcowe:

- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;
- Średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.3; Tabela 58).

W publikacji przedstawiono dane w postaci średnich zmian wraz z odchyleniem standardowym (SD) umożliwiającym przeprowadzenia własnych obliczeń przez autorów raportu. Dodatkowo, w publikacji przedstawiono również średnie zmiany wyrażone jako średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*; LSM) wraz z błędem standardowym średniej (ang. *standard error of the mean*), gdzie oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów końcowych (MG-ADL, QMG) z uwzględnieniem obu metod statystycznych.

Tabela 66. Skuteczność kliniczna (tj. średnie zmiany MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [33]

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SOC		
					Średnia zmiana MD (SD) *	Różnica średnich zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL	≤2 lata od diagnozy MG	26 tyg.	RAV+SoC	17	-4,6 (3,57)	-2,9 (-5,39; -0,41)	0,022
			PLC+SoC	13	-1,7 (3,35)		
	>2 lata od diagnozy MG		RAV+SoC	61	-2,9 (3,01)	-1,40 (-2,45; -0,35)	0,009
			PLC+SoC	69	-1,5 (3,08)		
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG	≤2 lata od diagnozy MG	26 tyg.	RAV+SoC	17	-4,5 (5,05)	-4,5 (-7,84; -1,16)	0,008
			PLC+SoC	11	0,0 (3,92)		
	>2 lata od diagnozy MG		RAV+SoC	59	-2,8 (3,81)	-1,9 (-3,17; -0,63)	0,003
			PLC+SoC	67	-0,9 (3,41)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Obliczone na podstawie dostępnych danych; Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione

Tabela 67. Skuteczność kliniczna (tj. średnie zmiany przedstawione jako LSM $\pm$ SE dla MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [33]

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	RAV+SoC vs PLC+SOC*		
					Średnia zmiana LSM (SE)^	Różnica średnich zmian (SE)^z	Wartość p^y
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL	≤2 lata od diagnozy MG	26 tyg.	RAV+SoC	17	-4,3 (0,70)	-2,9 (1,01)	0,0046
	PLC+SoC		13	-1,05 (0,80)			
	>2 lata od diagnozy MG		RAV+SoC	61	-2,9 (0,37)	-1,4 (0,49)	0,0035
	PLC+SoC		69	-1,4 (0,37)			
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG	≤2 lata od diagnozy MG	26 tyg.	RAV+SoC	17	-4,3 (0,94)	-3,1 (1,37)	0,0238
	PLC+SoC		11	-1,1 (1,08)			
	>2 lata od diagnozy MG		RAV+SoC	59	-2,5 (0,50)	-1,6 (0,66)	0,0183
	PLC+SoC		67	-0,9 (0,49)			

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); ^ Oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*). Efekt leczenia podano jako różnicę pomiędzy rawulizumabem i placebo z 95% przedziałami ufności (CI) z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów (LSM)

Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL (średnia zmiana po 26 tyg.)

Korzyści w zakresie wpływu choroby na możliwość wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL (wyrażone jako średnia zmiana łącznej punktacji MG-ADL po 26 tyg. względem wartości wyjściowych) wynikające z zastosowania RAV+SoC w porównaniu z PLC+SoC u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania ≤ 2 lat oraz > 2 lat po rozpoznaniu MG były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania *CHAMPION MG*. Dla obu analizowanych subpopulacji po zastosowaniu 26-tyg. terapii rawulizumabem, uzyskano istotną statystycznie przewagę nad grupą kontrolną placebo w ocenie MG-ADL.

U pacjentów leczonych rawulizumabem średnia zmiana uzyskanego wyniku MG-ADL po 26 tyg. dla metody najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej była numerycznie większa w podgrupie pacjentów, których włączono do badania w okresie ≤ 2 lat od diagnozy (LSM=-4,3 pkt.), niż w podgrupie > 2 lat (LSM=2,9 pkt.), ale obliczona różnica nie uzyskała istotności statystycznej ($p = 0,0511$).

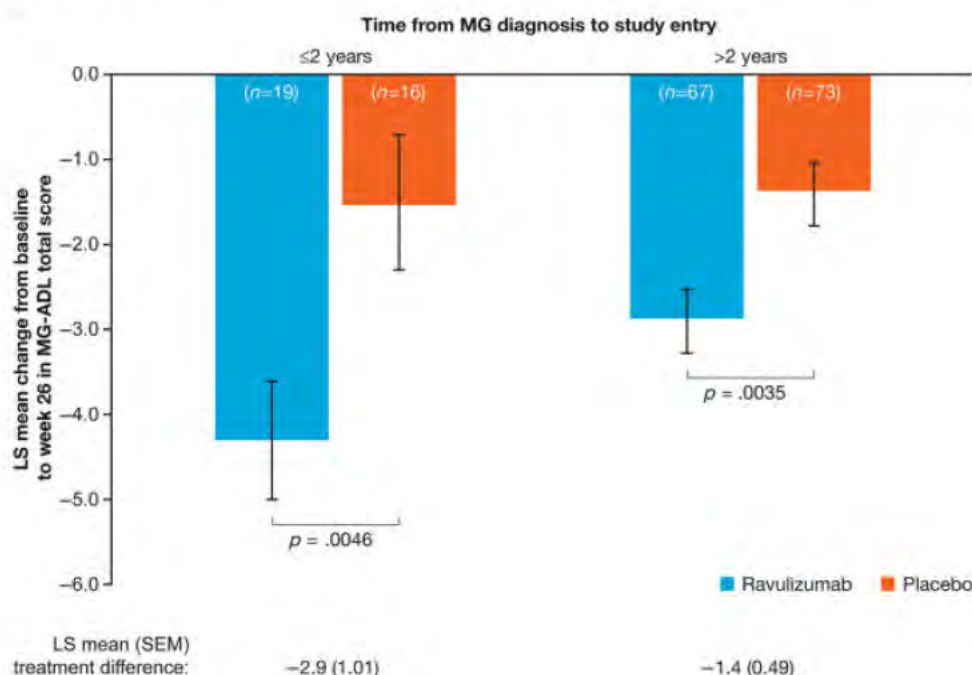
Natomiast w grupie placebo nie zaobserwowano wyraźnego trendu pomiędzy analizowanymi subpopulacjami: średnie zmiany (LSM) były podobne i wynosiły 1,5 pkt. (SE=0,80) oraz 1,4 pkt. (SE=0,37) odpowiednio dla podgrupy ≤ 2 lat oraz > 2 lat od diagnozy MG.

Różnice średnich zmian dla łącznej liczby punktów MG-ADL po 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami RAV+SoC i PLC+SoC były statystycznie istotne dla obu subpopulacji pacjentów zdefiniowanych ze względu na zakres czasu od postawionej diagnozy MG do rozpoczęcia badania, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Średnia różnica w efekcie leczenia (≤ 2 vs. > 2 lat) wyniosła -1,4 (95% CI: 3,6; 0,8; $p=0,2014$), potwierdzając brak istotności statystycznej pomiędzy ocenianymi subpopulacjami.

Wyniki dla obu analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia RAV+SoC, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania *CHAMPION MG*.

Wykres 2. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów MG-ADL w 26 tyg. względem wartości wyjściowych dla analizowanych subpopulacji wyodrębnionych ze względu na czas od diagnozy MG do rozpoczęcia badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC [33]



Ilościowa ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG (średnia zmiana po 26 tyg.)

Przeprowadzona analiza *post-hoc* wykazała przewagę terapii RAV+SoC nad placebo w zakresie ilościowej oceny nasilenia klinicznych objawów miastennii wg skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*) bez względu na czas, w którym pacjenci zostali włączeni do badania po otrzymaniu diagnozy MG (≤ 2 lat oraz >2 lat), co jest zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania CHAMPION MG.

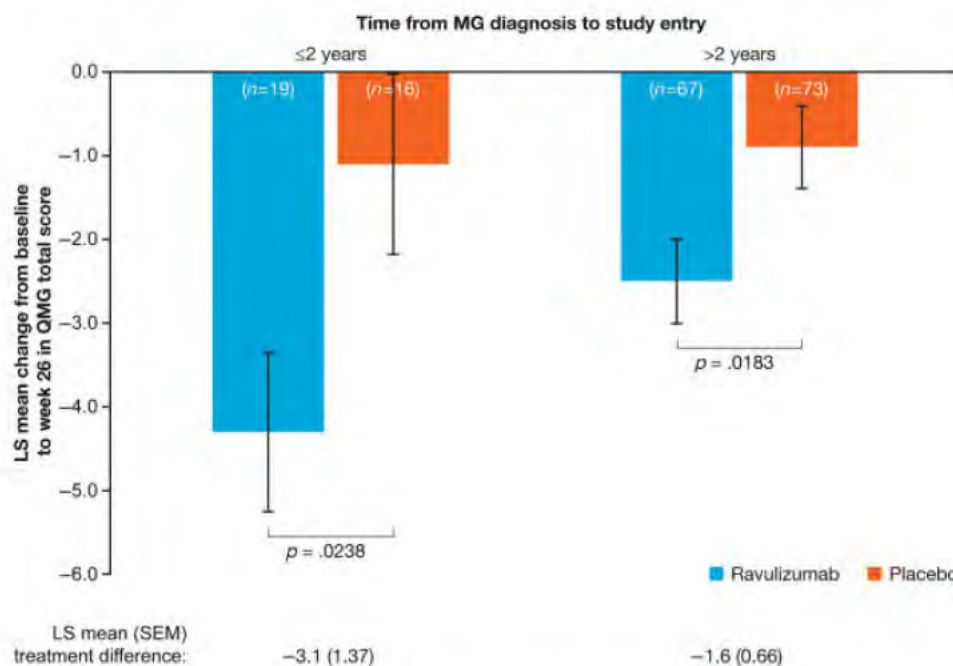
U pacjentów leczonych rawulizumabem średnia zmiana uzyskanego wyniku QMG po 26 tyg. dla metody najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej była numerycznie większa w podgrupie pacjentów, których włączono do badania w okresie ≤ 2 lat od diagnozy (LSM=-4,3 pkt.), niż w podgrupie >2 lat (LSM=-2,5 pkt.), ale obliczona różnica nie uzyskała istotności statystycznej ($p=0,0822$).

Z kolei, w grupie placebo nie zaobserwowano wyraźnego trendu pomiędzy analizowanymi subpopulacjami: średnie zmiany (LSM) były podobne i wynosiły 1,1 pkt. (SE=1,08) oraz 0,9 pkt. (SE=0,49) odpowiednio dla podgrup ≤ 2 lat oraz >2 lat od diagnozy MG.

Różnice średnich zmian dla łącznej liczby punktów QMG po 26. tyg. leczenia względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami RAV+SoC i PLC+SoC były statystycznie istotne dla obu subpopulacji pacjentów zdefiniowanych ze względu na zakres czasu od postawionej diagnozy MG do rozpoczęcia badania, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Średnia różnica w efekcie leczenia (≤ 2 vs. >2 lat) wyniosła -1,6 (95% CI: 4,6; 1,5; $p=0,3091$), potwierdzając brak istotności statystycznej pomiędzy ocenianymi subpopulacjami.

Wykres 2. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów wg QMG w 26 tyg. względem wartości wyjściowych dla analizowanych subpopulacji wyodrębnionych ze względu na czas od diagnozy MG do rozpoczęcia badania (≤ 2 vs >2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC [33]



A zatem, wyniki dla obu analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia RAV+SoC, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania CHAMPION MG.

11.5.2. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (RAV+SoC vs PLC+SoC) w subpopulacjach pacjentów ze względu na czas od diagnozy choroby do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs);
 - TEAEs związane z zastosowanym leczeniem;
 - TEAEs prowadzące do przerwania zastosowanego leczenia;
- Ciężkie TEAEs ogółem;
 - Ciężkie TEAEs związane z zastosowanym leczeniem;
 - Ciężkie TEAEs prowadzące do przerwania zastosowanego leczenia;
- TEAEs wg stopni toksyczności CTCAE (od 1. do 5. stopnia).

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

Tabela 68 Zdarzenia niepożądane dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [37]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events, TEAEs</i>) ^a							
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	19 (100,0)	17,15 (0,96; 306,42)	-	0,053
		PLC+SoC	16	11 (68,8)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	59 (88,1)	0,78 (0,27; 2,29)	-	0,654
		PLC+SoC	73	66 (90,4)			
▪ TEAEs związane z zastosowanym leczeniem	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	7 (36,8)	2,53 (0,53; 12,07)	-	0,245
		PLC+SoC	16	3 (18,8)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	22 (32,8)	0,83 (0,41; 1,67)	-	0,607
		PLC+SoC	73	27 (37,0)			
▪ TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	0 (0,0)	0,29 (0,01; 7,14)	-	0,452
		PLC+SoC	16	1 (6,3)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	2 (3,0)	1,09 (0,15; 7,98)	-	0,931
		PLC+SoC	73	2 (2,7)			
Ciężkie TEAEs ogółem	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	5 (26,3)	1,55 (0,31; 7,81)	-	0,597
		PLC+SoC	16	3 (18,8)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	15 (22,4)	1,63 (0,69; 3,85)	-	0,268
		PLC+SoC	73	11 (15,1)			
▪ Ciężkie TEAEs związane z zastosowanym leczeniem	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	1 (5,3)	3,00 (0,10; 86,81)	-	0,523
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	1 (1,5)	0,26 (0,03; 2,40)	-	0,236
		PLC+SoC	73	4 (5,5)			
▪ Ciężkie TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu porównywanych grupach (RAV+SoC vs PLC+SoC)		
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	2 (3,0)	2,22 (0,20; 25,01)	-	0,520
		PLC+SoC	73	1 (1,4)			
TEAEs 1. stopnia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	17 (89,5)	6,61 (1,13; 38,70)	4 (2; 26)	0,036

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	>2 lata od diagnozy MG	PLC+SoC	16	9 (56,3)	0,71 (0,33; 1,53)	-	0,380
		RAV+SoC	67	48 (71,6)			
		PLC+SoC	73	57 (78,1)			
TEAEs 2. stopnia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	10 (52,6)	1,85 (0,48; 7,18)	-	0,373
		PLC+SoC	16	6 (37,5)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	29 (43,3)	1,56 (0,78; 3,10)	-	0,206
		PLC+SoC	73	24 (32,9)			
TEAEs 3. stopnia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	6 (31,6)	2,00 (0,41; 9,76)	-	0,391
		PLC+SoC	16	3 (18,8)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	13 (19,4)	1,36 (0,56; 3,28)	-	0,498
		PLC+SoC	73	11 (15,1)			
TEAEs 4. stopnia	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	1 (5,3)	3,00 (0,10; 86,81)	-	0,523
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	3 (4,5)	3,38 (0,34; 33,27)	-	0,297
		PLC+SoC	73	1 (1,4)			
TEAEs 5. stopnia (zgon)	≤2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	19	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu porównywanych grupach (RAV+SoC vs PLC+SoC)		
		PLC+SoC	16	0 (0,0)			
	>2 lata od diagnozy MG	RAV+SoC	67	2 ^b (3,0)	5,34 (0,26; 107,71)	-	0,275
		PLC+SoC	73	0 (0,0)			

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w okresie leczenia

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż terapia RAV+SoC charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa dla obu podgrup pacjentów analizowanych ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata). W oparciu o wyniki danych z analizowanego badania wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla prawie wszystkich ocenianych punktów końcowych, niezależnie od czasu od diagnozy MG do włączenia badania (leczenia).

Autorzy badania wskazują, że nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w częstości występowania lub nasileniu analizowanych zdarzeń niepożądanych TEAE (TEAEs: ogółem, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia) oraz ciężkich TEAE (ciężkie TEAEs: ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia) u pacjentów leczonych rawulizumabem, zarówno w okresie ≤ 2 lat, jak i > 2 lat po rozpoznaniu MG. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w obrębie RAV+SoC wystąpiły z częstością około 25% (26,3% dla ≤ 2 lat vs 22,4% dla > 2 lat), a w grupie kontrolnej placebo od 15% do 19% (18,8% dla ≤ 2 lat vs 15,1% dla > 2 lat).

Częstość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych była numerycznie wyższa u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie rawulizumabem w okresie ≤ 2 lat w porównaniu z > 2 lat po otrzymaniu diagnozy; jednak biorąc pod uwagę małą liczebność próby, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi TEAE w podgrupie pacjentów leczonych rawulizumabem w okresie ≤ 2 lat od diagnozy były: bóle głowy (26,3%), biegunka (26,3%) i nudności (21,1%), a w okresie > 2 lat stanowiły: bóle głowy (16,4%), biegunka (11,9%) oraz nudności, zawroty głowy, bóle stawów i COVID-19 (po 7,5%).

Najczęstszymi obserwowanymi TEAE u pacjentów otrzymujących placebo były: nudności, zakażenie dróg moczowych, ból głowy i pogorszenie MG (po 12,5%) dla podgrupy ≤ 2 lat od diagnozy oraz ból głowy (28,8%) i biegunka (15,1%) dla podgrupy > 2 lat od diagnozy.

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (PLC+SoC) w subpopulacji pacjentów włączonych do badania w okresie ≤ 2 lat po rozpoznaniu MG wykazano dla TEAE występujących w 1. stopniu toksyczności (89,5% vs 56,3% dla RAV+SoC vs PLC+SoC; OR=6,61; 95% CI; 1,13; 38,70; $p=0,036$). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Podsumowując, rawulizumab był lekiem dobrze tolerowanym, niezależnie od czasu, w którym rozpoczęto terapię względem diagnozy. Większość TEAE miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a częstość występowania ciężkich TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia była niska. Najczęstszymi TEAE były ból głowy, biegunka i nudności.

Analiza *post-hoc* przedstawiona w publikacji *Horward 2024* wykazała, że korzyści wynikające z zastosowania terapii rawulizumabem na wyniki oceniane przez pacjentów i klinicystów były istotnie większe niż w grupie placebo, niezależnie od tego, czy pacjenci rozpoczęli leczenie RAV+SoC ≤ 2 lat, czy > 2 lat po rozpoznaniu MG. Wyniki te sugerują, że rawulizumab jest skuteczną opcją leczenia we wczesnych lub późnych stadiach MG. Pomimo, że różnica w efektach leczenia dla omawianych podgrup pacjentów (≤ 2 vs > 2 lat od diagnozy MG) nie wykazała istotności statystycznej, numerycznie większą poprawę obserwowano u pacjentów, którzy wcześniej zostali włączeni do leczenia RAV+SoC po otrzymaniu diagnozy (≤ 2 lat), co może uzasadniać dalsze badania nad potencjalnymi korzyściami z jego stosowania we wczesnym stadium choroby.

Category	Metric	Value	Unit	Comparison		
				Target	Actual	Variance
Financial	Revenue	1200	USD	1150	1200	50
	Profit	300	USD	280	300	20
Operational	Production	5000	Units	4800	5000	200
	Quality	95%	%	92%	95%	3%

100

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

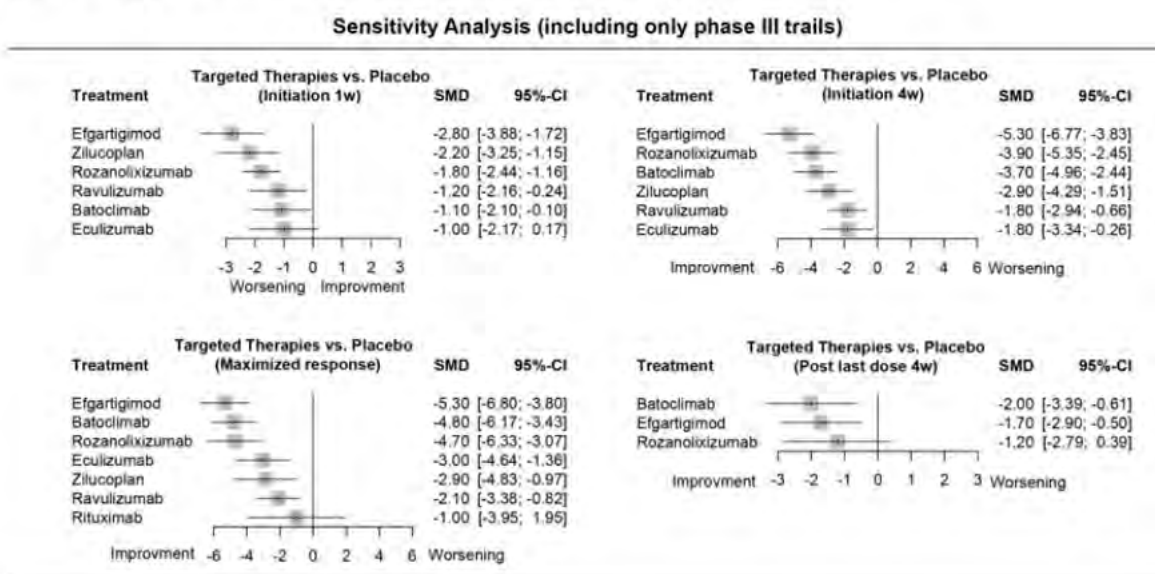
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

11.7. Wyniki analizy wrażliwości z przeglądu systematycznego Zhong 2024

Wykres 41. Wyniki NMA – analiza wrażliwości (Zhong 2024 [43])



11.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

11.8.1. Ocena skali wg *Cochrane Risk of Bias 2 tool*

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Risk of Bias 2 tool* (RoB2) [2, 3, 4]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? Lub Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? Lub		ND / T / PT / PN / N / BI

Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? Lub Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?		ND / T / PT / PN / N
3.3 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? Lub Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? Lub Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? Lub Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? Lub Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu CHAMPION MG

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	Projekt badania: CHAMPION MG ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RAV+SoC
Komparator	PLC+SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia (I-rzędowy punkt końcowy)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	MD = -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (zapis z ClinicalTrials.gov)	

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami oraz personelem mającym bezpośredni nadzór nad przebiegiem oraz zarządzaniem badaniem	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od	-	ND

stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny użyto powszechnie stosowanej skali MG-ADL	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND

Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali MG-ADL.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	-	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

11.8.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 74. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (Katyal 2024, Rossini 2025, Vilciu 2025)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Katyal 2024	Rossini 2025	Vilciu 2025
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	Brak danych (0 pkt.)
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)
Suma	6/8 pkt.	6/8 pkt.	4/8 pkt.

11.8.3. Ocena badań w skali NOS

Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) służy do oceny badań dla bez randomizacji i badań kohortowych z grupą kontrolną.

Tabela 75. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad* c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drogowym)

Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
	b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>)*
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
	b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak*
	b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
	d) nie podano
	e) nie dotyczy

11.8.3.1. Wyniki oceny NOS dla badania *Huntemann 2025*

Tabela 76. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych – *Huntemann 2025* [59]

Wyniki oceny NOS dla badania <i>Huntemann 2025</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje zmiany w funkcjonowaniu u pacjentów z gMG*</u> <u>Charakterystyka demograficzna i geograficzna w tym badaniu była w dużej mierze reprezentatywna względem globalnych danych dotyczących gMG, w tym płeć, wiek, postać choroby (MGFA II: 26,5%; MGFA III: 57,5%; MGFA IV: 16,3%).</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
	d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u>
	b) dobrani w inny sposób
	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna zgodna ze standardami niemieckiego rejestru gMG) *</u>
Czynniki zakłócające	b) ustrukturyzowany wywiad
	c) spontaniczne raportowanie
	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u>
	b) nie
	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem seropozytywności względem AChR-Ab+*</u>
	b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (klas MGFA, wyjściowej liczby punkt MG-ADL, QMG)</u>
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

Ocena efektów zdrowotnych	a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Nie sprecyzowano informacji dotyczących zaślepienia; recenzowana zewnątrznie</u>
	b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>)
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u> <u>Zastosowany follow-up w badaniu: 6 miesięcy.</u>
	b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak
	b) <u>niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > 12,5% w grupie RAV oraz 8,5% w grupie EFG pacjentów utraconych z badania*</u>
	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
	d) nie podano
	e) nie dotyczy

11.8.3.2. Wyniki oceny NOS dla badania Stascheit 2025

Tabela 77. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Stascheit 2025 [62]

Wyniki oceny NOS dla badania Stascheit 2025	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje zmiany w funkcjonowaniu u pacjentów z gMG *</u> <u>Charakterystyka demograficzna i geograficzna w tym badaniu była w dużej mierze reprezentatywna względem globalnych danych dotyczących gMG, w tym płeć, wiek, postać choroby (MGFA II: 24,4%; MGFA III: 65,9%; MGFA IV: 9,8%).</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
	d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u>
	b) dobrani w inny sposób
	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) wiarygodna dokumentacja
	b) <u>ustrukturyzowany wywiad* (rekrutacja pacjentów z 2 ośrodków o identycznym protokole zbierania danych)</u>
	c) spontaniczne raportowanie
	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u>
	b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem seropozytywności względem AChR-Ab+*</u>
	b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (klas MGFA, wyjściowej liczby punkt MG-ADL, QMG)</u>
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	

Ocena efektów zdrowotnych	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
	b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>)
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) <u>brak opisu</u>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
Ocena efektów zdrowotnych	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
	b) <u>nie (wyniki po 10 tyg.)</u>
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak
	b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
Ocena efektów zdrowotnych	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
	d) <u>nie podano</u>
	e) nie dotyczy

11.8.3.3. Wyniki oceny NOS dla rejestru SPOTLIGHT

Tabela 78. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – SPOTLIGHT [63, 64]

Wyniki oceny NOS dla rejestru SPOTLIGHT	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje zmiany w funkcjonowaniu u pacjentów z gMG *</u> <u>Charakterystyka demograficzna i geograficzna w tym badaniu była w dużej mierze reprezentatywna względem globalnych danych dotyczących gMG, w tym płeć, wiek, rasa.</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
	d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u>
	b) dobrani w inny sposób
	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (rejestr; zbieranie danych przy użyciu elektronicznego systemu rejestracji danych)*</u>
Czynniki zakłócające	b) ustrukturyzowany wywiad
	c) spontaniczne raportowanie
	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u>
	b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem seropozytywności względem AChR-Ab+*</u>
Czynniki zakłócające	b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (wiek w momencie diagnozy, wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, przyjęcia szczepionki przeciw meningokoków)</u>
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
Ocena efektów zdrowotnych	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
	b) <u>łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>): indywidualne dokumentacje medyczne*</u>

	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak</u> Badanie w toku z okresem obserwacji wynoszącym do 5 lat; ostatnia ocena w publikacji <u>Uzawa 2025</u> była uzależniona od punktu końcowego: 37,5 – 39,0 miesięcy)* b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak b) niewielkie wprowadzenia błędów – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania a) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania b) nie podano c) <u>nie dotyczy (badanie w toku)</u>

11.8.3.4. Wyniki oceny NOS dla badania *Di Martino 2025*

Tabela 79. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *Di Martino 2025* [72]

Wyniki oceny NOS dla badania <i>Di Martino 2025</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje zmiany w funkcjonowaniu u pacjentów z uogólnioną miastenią*</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja*</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak*</u> c) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem seropozytywności względem AChR-Ab+*</u> b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (wiek, wyjściowej liczby punkt MG-ADL, QMG)</u>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) <u>brak opisu</u>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

a) <u>tak (do 42 tyg.) *</u>
a) nie (wyniki po 10 tyg.)
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
a) tak
b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
d) <u>nie podano</u>
e) nie dotyczy

11.8.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli TAK:			
	Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: ☐ plan metaanalizy/syntezy oraz ☐ plan badania przyczyn heterogeniczności ☐ wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu			
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
☐ wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT ☐ lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) ☐ lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):	Jeśli TAK:			
☐ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) ☐ podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: ☐ przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych ☐ przeszukano rejestry badań/prób klinicznych ☐ zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie			

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
☐ przeszukano szarą literaturę w danym temacie ☐ przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
☐ co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
☐ co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:			
	☐ wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań			
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
☐ opis populacji ☐ opis interwencji ☐ opis komparatorów ☐ opis punktów końcowych ☐ opis metodyki badań	Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):			
	☐ szczegółowy opis populacji ☐ szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) ☐ opis ośrodków badania ☐ zakres czasowy okresu obserwacji			
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
RCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:				
☐ z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, i ☐ z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):			
	☐ z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, i ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego			
nRCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:				
☐ z czynników zakłócających, i ☐ z błędów selekcji	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):			
	☐ metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego			

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
Jeśli TAK:				
☐ wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
nRCTs Jeśli TAK:				
RCTs Jeśli TAK:	☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych ☐ oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metody badań uwzględniono w przeglądzie			
☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności				
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach ☐ lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				

Jeśli TAK:

- ☐ autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,
- ☐ autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 81. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w zakresie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w zakresie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 82. Skala AMSTAR 2: Sacca 2023) [40], Chen 2023 [41], Ma 2024 [42], Zhong 2024 [43]

Domeny	Sacca 2023	Chen 2023	Ma 2024	Zhong 2024
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK*	NIE**	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	TAK	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK^	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; ^ Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu; * Protokół tego przeglądu systematycznego został zarejestrowany na INPLASY (ID rejestracji: 202370112), międzynarodowej platformie do rejestracji przeglądów systematycznych i protokołów metaanaliz: <https://inplasy.com/inplasy-2023-7-0112/>;

** Przegląd systematyczny Ma 2023 nie został zarejestrowany, ale opracowano szczegółową metodykę badania, zgodnie z formatem *Cochrane Collaboration*, przed rozpoczęciem badania

Tabela 83. Skala AMSTAR 2: Sabet 2026 [44], Filippakopoulou 2026 [45]

Domeny	Sabet 2026	Filippakopoulou 2026
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK*	TAK*
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	CZĘŚCIOWO TAK**
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	NIE
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK^^	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; * Protokół przeglądu systematycznego został zarejestrowany w bazie PROSPERO; ^^ Autorzy przeglądu zgodnie z wytycznymi Cochrane, nie przeprowadzili testu regresji Eggera w celu oceny błędu publikacji ani metaregresji ze względu na ograniczoną liczbę badań w każdej analizie (mniej niż 10); ** Autorzy publikacji wskazują, że wszystkie RCT były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne (konkretnie przez firmę opracowującą badany lek)

12. PIŚMIENNICTWO

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024. (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28; 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898; <https://www.bmj.com/content/bmj/366/bmj.l4898.full.pdf> (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
4. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials>. (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
- [REDACTED]
6. [REDACTED] Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, 2024. Analiza problemu decyzyjnego do zlecenia 73/2024: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/AW/073_AW_APD_Ultomiris_FV_update%20po%20MW_czarne.pdf (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE (dołączone do referencji w formie PDF).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358: j4008; <https://www.bmj.com/content/bmj/358/bmj.j4008.full.pdf> (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004; 23: 1351-1375; doi: 10.1002/sim.1761.
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
13. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 22.10.2025 r. [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*]
- [REDACTED]
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp *open access*: 19.05.2026 r.]

16. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (data dostępu 19.05.2026; *open access*).
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia dnia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> (data dostępu: 19.05.2026; *open access*).
18. Kang C, Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis, *Drugs*, 2023 Jun;83(8):717-723. doi: 10.1007/s40265-023-01877-6.
19. Kostera-Pruszczyk A, et al. Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023, <https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2023/06/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*]
20. EMA, „Guideline on clinical trials in small populations” 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*]
21. Thomsen JLS, et al., Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020 Dec 23; 11:596382, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7793650/pdf/fneur-11-596382.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*]
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Mytelase (*ambenonii chloridum*) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgodny na refundację. AOTMiT, Nr: OT.4211.1.2023, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/RPT/OT_42_11.1.2023_Mytelase_30.03.2023_BIP_REOPTR.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*].
23. ChPL Vyvgart (efgartigimod alfa) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 15.01.2026; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf [dostęp *open access*: 19.05.2026 r.]
24. Jarosz J, et al. Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinoi (AChR) – analiza kliniczna. Instytut Arcana a Certara Company, 2024. Analiza kliniczna do zlecenia 73/2024: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/AW/073_AW_AKL_Ultomiris_FV_update%20po%20MW_czarne.pdf
25. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.31.2024.3.DN. Instytut Arcana a Certara Company, 2024. Uzupełnienie do zlecenia 73/2024: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/AW/073_AW_Ultomiris_gMG_odpowied%C5%BA_MW_27.06.2024_czarne.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*].
26. Pismo DOWM.4131.5.2026.2.KGr dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. Warszawa, dn. 23 kwietnia 2026 r. (Minimalne Wymagania; praca nieopublikowana).

12.2. Analiza główna

Badanie CHAMPION MG (faza RCT)

27. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid* 2022; 1 (5), DOI: 10.1056/EVIDo2100066; <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDo2100066> [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*].
28. Vu T., Ortiz S., Katsuno M., Annane D., Mantegazza R., Beasley K.N., Aguzzi R., Howard J.F., Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Journal of Neurology* (2023) 270:3129–3137; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10188401/pdf/415_2023_Article_11617.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; *open access*].

29. EMA Assessment report Ultomiris International non-proprietary name: ravulizumab; EMA/686052/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

30. Wyniki badania CHAMPION MG zamieszczony w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03920293> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

33. Howard, J. F., Jr., Vu, T., Mantegazza, R., Kushlaf, H., Suzuki, S., Wiendl, H., Beasley, K. N., Liao, S. and Meisel, A. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. *Muscle & Nerve*. 2024. 69(5):556-565. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.28044> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

35. Bril, V., Shin, J. H., Silvestri, N., Winkley, J., Gordon, A., Suzuki, Y., Aguzzi, R. and Frick, G. Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: A Sub-Analysis of the Phase 3 CHAMPION MG Study According to Chronic IVIg Use at Study Entry. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2); <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000202224> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

36. Muppidi, S., Narayanaswami, P., Meisel, A., Vu, T., Utsugisawa, K., Mantegazza, R., Beasley, K., Liao, S. and Howard, J. Achievement of Improved Post-Intervention Status in Patients with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Ravulizumab during the CHAMPION MG Study. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2); <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000202156> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

12.3. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej

Badanie CHAMPION OLE (open label extension)

37. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023 Aug;270(8):3862-3875. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10134722/pdf/415_2023_Article_11699.pdf [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

38. Habib AA, Benatar M, Vu T, Meisel A, Attarian S, Katsuno M, Liao S, Beasley KN, Howard JF Jr. Time to response with ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2024 Dec;31(12):e16490. doi: 10.1111/ene.16490; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11555155/pdf/ENE-31-e16490.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

39. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, Bril V, Aguzzi R, Frick G, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *Eur J Neurol*. 2025 Apr;32(4):e70158; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12003558/pdf/ENE-32-e70158.pdf>; doi: 10.1111/ene.70158 [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].

12.4. Przeglądy systematyczne

40. Sacca, Francesco; Pane, Chiara; Espinosa, Pablo Ezequiel; Sormani, Maria Pia; Signori, Alessio, Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis, *European journal of neurology*, 2023. 30(12):3854-3867. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.15872>; doi: 10.1111/ene.15872 [ostatni dostęp: 15.05.2026; open access].

41. Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol*. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10663412/pdf/fimmu-14-1280226.pdf> [ostatni dostęp: 15.05.2026; open access].

42. Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2024 Feb;38(2):93-104. doi: 10.1007/s40263-024-01062-7. [ostatni dostęp: 15.05.2026].
43. Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 Oct 28;15:1479685. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11551044/pdf/fneur-15-1479685.pdf>; doi: 10.3389/fneur.2024.1479685 [ostatni dostęp: 15.05.2026; open access].
44. Sabet H, Abbas A, AbuHamdia A, Salama EY, Abo-elnour DE, Alanazi SM, et al. Effectiveness and safety of ravulizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) generalized myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Immunologic Research*. 2026;74(1) (no pagination); <https://dx.doi.org/10.1007/s12026-026-09770-6> [ostatni dostęp: 15.05.2026].
45. Filippakopoulou E, Gavrilaki M, Arnaoutoglou M, Kimiskidis V, Di Giovanni S. Efficacy and safety of complement inhibitors and FcRn blockers in generalized AChR antibody-positive myasthenia gravis: a meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2026;273(4):02. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-026-13778-1> [ostatni dostęp: 15.05.2026].

12.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

46. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>]
47. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
48. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
49. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
50. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
51. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for ULTOMIRIS® (ravulizumab); First published: 10/07/2019 Last updated: 19/06/2025; https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ultomiris-epar-risk-management-plan_en.pdf (ostatni dostęp: 15.05.2026 r.)
52. Vigiacess: <https://www.vigiaccess.org/> (ostatni dostęp: 15.05.2026 r.)
53. FAERS: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (ostatni dostęp: 15.05.2026 r.)
54. Petycja w sprawie zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami efgartigimod alfa (Vyvgart) i rawulizumab z dnia 21 czerwca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/petycja-z-21-czerwca-2025-r-w-sprawie-zmiany-kryterium-kwalifikacji-do-leczenia-lekami-efgartigimod-alfa-vyvgart-i-rawulizuma-ultomiris> (ostatni dostęp: 15.05.2026 r.)
55. EudraVigilance: https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#:https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+30525814 (ostatni dostęp: 15.05.2026 r.; open access)
56. Wang L, Chen J, Li H, Wang L, Liu F, Jiang X. Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network. *Front Immunol*. 2025 Oct 8;16:1667249; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12540168/pdf/fimmu-16-1667249.pdf> [ostatni dostęp: 15.05.2025; open access].
57. Wang Y, Guo Q, Bai J, Shi J, Yang Z. Evaluating the Real-World Safety of Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis: Insights From a Detailed Analysis of FAERS Data. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2026;2026(1) (no pagination); <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/jcpt/6688602> [ostatni dostęp: 13.05.2026; open access].
58. Zhou Y, Wu Y, Su Y, Meng Z. Analysis of adverse drug reactions associated with ravulizumab: a retrospective pharmacovigilance study utilizing the FAERS database. *Front Immunol*. 2026 Feb 25;17:1736692. doi: 10.3389/fimmu.2026.1736692; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12976008/pdf/fimmu-17-1736692.pdf> [ostatni dostęp: 13.05.2026; open access].

12.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

59. Huntemann N, Gerischer L, Herdick M, Nelke C, Stascheit F, Hoffmann S, Öztürk M, Schroeter CB, Lehnerer S, Stein M, Schubert C, Schneider-Gold C, Pfeuffer S, Krämer HH, Konen FF, Skripuletz T, Pawlitzki M, Glaubitz S, Zschüntzsch J, Scherwies V, Totzeck A, Hagenacker T, Meuth SG, Meisel A, Ruck T. C5 complement inhibition versus FcRn modulation in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 Mar 24;96(4):310-321. doi: 10.1136/jnnp-2024-334404; <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/96/4/310.full.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
60. Katyal N, Govindarajan R, Goyal N, Muley S, Muppidi S. Ravulizumab use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. *Front Neurol*. 2024 Jun 11;15:1378080. doi: 10.3389/fneur.2024.1378080; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11197931/pdf/fneur-15-1378080.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
61. Rossini E, Di Stefano V, Iorio R, Habetswallner F, Maestri M, Vinciguerra C, Pennisi EM, Di Martino G, Rini N, Falso S, Marini S, Ricciardi D, Guida M, Morino S, Garibaldi M, Leonardi L, Marando D, Tufano L, Antonini G, Fionda L. Ravulizumab for generalized Myasthenia Gravis: a multicenter real-life experience. *J Neurol*. 2025 May 14;272(6):396; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12078421/pdf/415_2025_Article_13127.pdf; doi: 10.1007/s00415-025-13127-8 [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
62. Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, Behrens M, Keller CW, Klotz L, Lehnerer S, Stein M, Herdick M, Doksani P, Gerischer LM, Hoffmann S, Lazaridis K, Tzartos J, Wiendl H, Meisel A, Lünemann JD. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 Jan;12(1):e200331. doi: 10.1212/NXI.0000000000200331; <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/NXI.0000000000200331> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
63. Howard JF Jr, Dodig D, Zeinali L, Macwan SP, Yegin A, Pulley MT, Rodrigues E, Narayanaswami P. First analysis of the Myasthenia Gravis SPOTLIGHT Registry: outcomes with eculizumab and ravulizumab. *J Neurol Sci*. 2025 Sep 15;476:123628. doi: 10.1016/j.jns.2025.123628; [https://www.ins-journal.com/action/showPdf?pii=S0022-510X\(25\)2900245-X](https://www.ins-journal.com/action/showPdf?pii=S0022-510X(25)2900245-X) [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
64. Uzawa A, Rodrigues E, Murai H. Impact of Prior Intravenous Immunoglobulin and Plasmapheresis on Eculizumab or Ravulizumab Treatment for Generalized Myasthenia Gravis: An Analysis of the MG SPOTLIGHT Registry. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2025; 0:1–10; <https://doi.org/10.1111/cen3.70017>; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen3.70017> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
65. Narayanaswami P, Pulley M, MacWan S, Winkley J, Zeinali L, Liu C, et al. Effectiveness and Safety of Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Updated Analysis from a Global Registry. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1); <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208771> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
66. Narayanaswami P, Pulley MT, Macwan SP, Winkley JM, Zeinali L, Liu C, et al. Effectiveness and safety of ravulizumab in generalized Myasthenia Gravis (gMG): Updated analysis from a global registry. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2025;52(Supplement 1):S39; <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/D63C13417B390FE10E04DC76F5D130E7/S0317167125102606a.pdf/p103-effectiveness-and-safety-of-ravulizumab-in-generalized-myasthenia-gravis-gmg-updated-analysis-from-a-global-registry.pdf> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
67. Tandan R, MacWan S, Winkley J, Scheiner C, Nicolle M, Zeinali L, et al. Assessment of Hospitalizations in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) before and during Treatment with Ravulizumab: Results from a Global Registry. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1); <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208772> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
68. Keller M, Narayanaswami P, Macwan S, Winkley J, Gordon A, Pulley M, et al. 505VP Safety and effectiveness of ravulizumab in gMG: evidence from a global registry. *Neuromuscular Disorders*. 2024; Conference: WMS 2024 Annual Meeting. Prague Czechia. 43(Supplement 1) (no pagination); [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(24\)00811-3/pdf](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(24)00811-3/pdf) [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
69. Vilciu C, Mihalache OA, Istrate BM, Marian MA, Draghici MR, Petrescu DM, et al. Real-World Case Series of Ravulizumab Use in Patients with Myasthenia Gravis in Romania. *Brain Sciences*. 2025, 15 (4), 350; <https://doi.org/10.3390/brainsci15040350> [ostatni dostęp: 19.05.2026; open access].
70. Nowak R, Habib A, Meisel A, Scheiner C, Zeinali L, Liu C, et al. EPR-297: Concomitant immunosuppressive therapy use with Ravulizumab: Analysis of a generalized myasthenia gravis global registry. *European Journal of Neurology Conference: 11th Congress of the European Academy of Neurology Helsinki Finland*. 2025;32(Supplement 1); <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.70191> [ostatni dostęp: 13.05.2026; open access].

71. Juel V, Macwan S, Sacca F, Gordon A, Zeinali L, Winkley J, et al. EPR- 300: MG-ADL subdomain score changes with Eculizumab or Ravulizumab: A generalized myasthenia gravis global registry analysis. European Journal of Neurology Conference: 11th Congress of the European Academy of Neurology Helsinki Finland. 2025;32(Supplement 1); <https://dx.doi.org/10.1111/ene.70191> [ostatni dostęp: 13.05.2026; open access].
72. 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; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12653392/pdf/jcm-14-08205.pdf> [ostatni dostęp: 13.05.2026; open access].

12.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego

Nieadekwatna populacja (np. populacja po uprzednim leczeniu ekulizumabem; podczas przełomu miastenicznego itp.)

73. Marini S, Erra C, Fionda L, Falso S, Rossini E, Habetswallner F, Meacci E, Marini M, Habetswallner F, Iorio R. Complement inhibitor therapy in thymoma-associated myasthenia gravis: a real-world experience. Front Immunol. 2025 Apr 14;16:1562419. doi: 10.3389/fimmu.2025.1562419.
74. Menacher M, Ellssel M, Kwiedor I, Naumann M, Bayas A. Complement inhibition in seropositive generalized myasthenia gravis as rescue therapy in impending and effective treatment in frequently recurring impending myasthenic crisis-a case series. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Dec 23;17:17562864241301361. doi: 10.1177/17562864241301361.
75. Nowak R, Habib A, Scheiner C, Zeinali L, Pulley M, Liu C, et al. Change in Concomitant Immunosuppressive Therapies for Generalized Myasthenia Gravis in Patients Receiving Complement C5 Inhibitor Therapies: A Retrospective Analysis of Registry Data. Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2025;104(7 Supplement 1).
76. Sabatella G, Gordon A, Narayanaswami P, Pulley M, Sharapova S, Howard J. Effectiveness and Safety of Transitioning to Ravulizumab from Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Evidence from a Global Registry. Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2024;102(17 Supplement 1).
77. Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2024;11(5):1338-46.
78. Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. Ann Clin Transl Neurol. 2024 May;11(5):1338-1346. doi: 10.1002/acn3.52051.
79. Zadeh S, Price H, Drews R, Bouffard MA, Young LH, Narayanaswami P. Novel uses of complement inhibitors in myasthenia gravis-Two case reports. Muscle Nerve. 2024 Mar;69(3):368-372. doi: 10.1002/mus.28037.
80. Gerischer L, Stascheit F, Mönch M, Doksani P, Dusemund C, Herdick M, Mergenthaler P, Stein M, Suboh A, Schröder-Braunstein J, Wabnitz G, Lünemann JD, Lehnerer S, Hoffmann S, Meisel A. Inhibition of Classical and Alternative Complement Pathway by Ravulizumab and Eculizumab. Ann Clin Transl Neurol. 2026 Apr;13(4):688-699. doi: 10.1002/acn3.70251.
81. Gerischer L, Stein M, Schneider A, Tangen H, Loris J, Glaubitz S, Zschüntzsch J, Oy UH, Schubert C, Heesen C, Schlag M, Hagenacker T, Oetzuerk M, Ruck T, Doksani P, Dusemund C, Herdick M, Herzig-Nichtweiß J, Mergenthaler P, Stascheit F, Suboh A, Schwarz L, Hoffmann S, Meisel A, Lehnerer S. Complement Inhibition Therapy in Myasthenic Crisis-A Multicentre Retrospective Analysis of 17 Cases From Germany. Eur J Neurol. 2026 Apr;33(4):e70596. doi: 10.1111/ene.70596.
82. Mitsutake A, Suzuki A, Murai H, Iwata NK. Myasthenic crisis associated with invasive thymoma successfully treated with ravulizumab: A case series. J Neurol Sci. 2025 Dec 15;479:125662. doi: 10.1016/j.jns.2025.125662.

Nieadekwatna interwencja (np. brak osobnych wyników dla RAV+SoC)

83. Oetzuerk M, Huntemann N, Gerischer L, Herdick M, Nelke C, Stascheit F, Hoffmann S, Lehnerer S, Stein M, Schubert C, Schneider-Gold C, Pfeuffer S, Krämer HH, Konen FF, Skripuletz T, Pawlitzki M, Rehmann R, Arat E, Menskes CB, Glaubitz S, Zschüntzsch J, Scherwies V, Totzeck A, Hagenacker T, Meisel A, Meuth SG, Ruck T. Early versus late add-on therapy in generalized myasthenia gravis: a multicenter real-world cohort study. J Neurol. 2026 Feb 27;273(2):168. doi: 10.1007/s00415-026-13722-3.

84. Rajczewski A, Kania K, Kozubski W, Michalak S, Ambrosius W. Insufficient immunosuppressive treatment in patients with myasthenia gravis in the context of the possibility of new therapies - a single center experience. *Neurol Neurochir Pol.* 2026 Apr 14. doi: 10.5603/pjnns.107882.
85. Saccà F, Lee J, Yee KS, Silvestri NJ, Sabatella G. Oral Corticosteroid and Nonsteroidal Immunosuppressant Therapy Use in Patients with Myasthenia Gravis Receiving Ravulizumab, Eculizumab, or Efgartigimod in the USA. *Neurol Ther.* 2026 Feb;15(1):383-399. doi: 10.1007/s40120-025-00873-0.
86. Vahldieck C. Complement C5 inhibition with eculizumab or ravulizumab is associated with increased cardiovascular and thromboembolic risk after ST-elevation myocardial infarction: a propensity-matched global retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2026 Mar 23;26(1):298. doi: 10.1186/s12872-026-05752-6.

Nieadekwatny typ badania (np. case-report, dane z baz raportujące spontaniczne zgłoszenia AEs: FAERS, EudraVigilance)

87. Bevilacqua L, Piscosquito G, Iovino A, Toriello A, Barone P, Vinciguerra C. The Role of Immunoadsorption in Treating Myasthenia Gravis Exacerbations in the Era of Molecular Target Therapies: A Case Description. *Acta Myologica.* 2025;44(Supplement 1):S53-S4.
88. Konen FF, Jendretzky KF, Ratuszny D, Schuppner R, Sühs KW, Pawlitzki M, Ruck T, Meuth SG, Skripuletz T. Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report. *J Neurol.* 2024 May;271(5):2898-2901. doi: 10.1007/s00415-024-12234-2.
89. McCoyle MMD, Muzyka IM, Muley S, Smith B, Johnson A, Nagarakanti SR. Systemic Neisseria sicca Infection Associated With Ravulizumab Therapy in Myasthenia Gravis. *Muscle and Nerve.* 2025;72(4):676-7.
90. Navarro-Carrera, Paula, Garcia-Rodriguez, Julio and Cendejas-Bueno, Emilio. Detection of Neisseria meningitidis in a patient receiving ravulizumab by the FilmArray R Meningitis/Encephalitis panel- A case report. *The Journal of infection.* 2021. 82(6): e22-e23.
91. Omid S, Simpson D. Neisseria Sicca Sepsis Associated with Ravulizumab for Myasthenia Gravis: Case Report. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN.* 2025;104(7 Supplement 1).
92. Orellana M, Bustamante G. Early Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Response to Ravulizumab in Acetylcholine Receptor-Positive Generalized Myasthenia Gravis Refractory: A Case Report From Latin America. *Cureus.* 2025;17(6):e86874.
93. Orellana M, Gonzalez M, Munoz J, Maragano F. Clinical and Serological Profile of Myasthenia Gravis in the O'Higgins Region of Chile: A Regional Study. *Cureus.* 2025;17(7):e88829.
94. Quasthoff S. Two-decade battle with myasthenia gravis: A breakthrough case report on the long-term success with eculizumab and ravulizumab treatment. *Clin Case Rep.* 2024 Nov 4;12(11):e9547. doi: 10.1002/ccr3.9547.
95. Uchi T, Konno S, Kihara H, Sugimoto H. Successful Control of Myasthenic Crisis After the Introduction of Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Case Report. *Cureus.* 2024;16(11):e74117.
96. Urbano G, Gadaleta G, Pidello S, Deaglio S, Tucci R, Morra M, et al. Efficacy of Ravulizumab in a Patient with Myasthenia Gravis and Myh7- Related Myopathy. *Acta Myologica.* 2025;44(Supplement 1):S52.
97. Wang L, Chen J, Li H, Wang L, Liu F, Jiang X. Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network. *Front Immunol.* 2025 Oct 8;16:1667249. doi: 10.3389/fimmu.2025.1667249.
98. Zouvelou V, Tatouli I, Lymperopoulos L, Strataki E, Tzavella D, Vourlakou C, et al. Thymoma Associated Myasthenia Gravis Successfully Treated With Ravulizumab. *Muscle and Nerve.* 2025;71(2):275-7.
99. Wang Y, Guo Q, Bai J, Shi J, Yang Z. Evaluating the Real-World Safety of Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis: Insights From a Detailed Analysis of FAERS Data. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2026;2026(1) (no pagination). <https://dx.doi.org/10.1155/jcpt/6688602>.
100. Zhou Y, Wu Y, Su Y, Meng Z. Analysis of adverse drug reactions associated with ravulizumab: a retrospective pharmacovigilance study utilizing the FAERS database. *Front Immunol.* 2026 Feb 25;17:1736692. doi: 10.3389/fimmu.2026.1736692.

Przeglądy, analizy MAIC, MCDA, opracowania wtórne lub poglądowe (przeglądy niesystematyczne / systematyczne bez wyników dla RAV lub niespełniające PICO)

101. Antozzi, C. and Mantegazza, R. Impact of Ravulizumab on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis. *Patient Related Outcome Measures.* 2023. 14(305-312).
102. Benatar, M., Cutter, G. and Kaminski, H. J. The best and worst of times in therapy development for myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2023. 67(1):12-16.

103. Bernuy-Guevara, Coralina, Chehade, Hassib, Muller, Yannick D., Vionnet, Julien, Cachat, Francois, Guzzo, Gabriella, Ochoa-Sangrador, Carlos, Alvarez, F. Javier, Teta, Daniel, Martin-Garcia, Debora, Adler, Marcel, de Paz, Felix J., Lizaraso-Soto, Frank, Pascual, Manuel and Herrera-Gomez, Francisco. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines*. 2020. 8(9).
104. Dalakas MC. Objectivity, practicality, and significance of practice guidelines for the practicing neurologists: What we learnt from consensus criteria in CIDP, Myasthenia Gravis and Inflammatory Myopathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Sep 4;16:17562864231194821. doi: 10.1177/17562864231194821.
105. Gavrilaki, M., Kimiskidis, V. K. and Gavrilaki, E. Precision medicine in neurology: The inspirational paradigm of complement therapeutics. *Pharmaceutics*. 2020. 13(11):1-25.
106. Gilhus NE, Jacob S, Hashim M, Sanden SV, Drudge C, Nero A, Singh S, Gandhi K, Hutton B. Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons. *J Comp Eff Res*. 2025 Jun;14(6):e250009. doi: 10.57264/ce-2025-0009.
107. Golfiopoulou R, Giudicelli V, Manso T, Kossida S. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. *Vaccines (Basel)*. 2023 Nov 26;11(12):1756. doi: 10.3390/vaccines11121756.
108. Gwathmey, K. G., Ding, H., Hehir, M. and Silvestri, N. How should newer therapeutic agents be incorporated into the treatment of patients with myasthenia gravis? *Muscle and Nerve*. 2024. 69(4)(389-396).
109. Habib, A. A. and Gold, C. S. Advancements in Targeted Therapies for Generalized Acetylcholine Receptor Antibody Positive Myasthenia Gravis: Beginnings of a Paradigm Shift. *European Journal of Neurology*. 2023. 14(14).
110. Habib, A. A., Ahmadi Jazi, G. and Mozaffar, T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2020. 62(5):579-592.
111. Hartford, C. A., Sherman, S. A., Karantzoulis, S., Guillemin, I., Phinney, M. G., Kelly, K. L., Negron, K. E., Raja, S. M. and Rofail, D. Experience of Daily Life with Generalized Myasthenia Gravis: A Qualitative Investigation and Assessment of Instrument Content Validity. *Neurology and Therapy*. 2023. 12(6)(2079-2099).
112. Iorio, R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2024. 20(2)(84-98).
113. Kang C, Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis, *Drugs*, 2023 Jun;83(8):717-723.
114. Menon, D., Urrea Pincheira, A. and Bril, V. Emerging drugs for the treatment of myasthenia gravis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2021. 26(3):259-270.
115. Menon, Deepak; Bril, Vera, Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals, *Drugs*, 2022; 82 (8): 865–887.
116. Nair, S. S. and Jacob, S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets and Therapy*. 2023. 12(25-45).
117. Riley, Tanya R., Douglas, Janine S., Wang, Christopher and Bowser, Kiarra M. An update of the pharmacological treatment options for generalized myasthenia gravis in adults with anti-acetylcholine receptor antibodies. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2023. 80(11):652-662.
118. San PP, Jacob S. Role of complement in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023 Oct 5;14:1277596. doi: 10.3389/fneur.2023.1277596.
119. Scheiner CA, Masuda M, Hagenacker T, Powell L, Jayasinghe P, Johnston K, et al. Assessing the symptom control provided by ravulizumab or efgartigimod in myasthenia gravis: an evaluation of the patient experience of two different treatment approaches. *Current Medical Research and Opinion*. 2025;41(5):817-27.
120. Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, et al. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Advances in Therapy*. 2024;41(12):4628-47.
121. van Steen C, Celico L, Spaepen E, Hagenacker T, Meuth SG, Ruck T, et al. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. *Advances in Therapy*. 2024;41(6):2486-99.
122. van Steen, C., Celico, L., Spaepen, E., Hagenacker, T., Meuth, S. G., Ruck, T., Smith, A. G., Bodicoat, D. H., de Francesco, M. and Iannazzo, S. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. *Advances in Therapy*. 2024. 20(20).

123. Vanoli, Fiammetta and Mantegazza, Renato. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis. Expert opinion on biological therapy. 2023. 23(3):235-241.
124. Vesperinas-Castro A, Cortés-Vicente E. Rituximab treatment in myasthenia gravis. Front Neurol. 2023 Oct 2;14:1275533. doi: 10.3389/fneur.2023.1275533.
125. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampal, N. and Howard, J. F., Jr. Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. Neurology & Therapy. 2023. 12(5):1435-1438. doi: 10.1007/s40120-023-00514-4.
126. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: results from the Phase 3 CHAMPION MG study. Clinical and experimental neuroimmunology. 2011. Vol.14(1):73p.
127. 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 Apr;43(4):1486-1499. doi: 10.1007/s12325-026-03490-x. Epub 2026 Jan 27. Erratum in: Adv Ther. 2026 May;43(5):2317-2318. doi: 10.1007/s12325-026-03532-4.
128. Sobieszczuk E, Szczudlik P, Barańska J, Kostera-Pruszczyk A. Therapeutic approach to myasthenia gravis treatment in the era of new biologics - review of existing and upcoming therapies. Neurol Neurochir Pol. 2026 Apr 9. doi: 10.5603/pjnns.108263.

Nieadekwatny typ publikacji (materiały konferencyjne: abstrakty, komentarze etc.) / brak dodatkowych danych

129. Anderson, M., Jawdat, O., Jabari, D., Chandrashekhar, S., Farmakidis, C., Dimachkie, M. and Pasnoor, M. Real World Experience of New MG Therapies: Single Center Cohort Study. Neurology. 2023. 100(17 Supplement 2) (abstrakt konferencyjny do RWD).
130. Blackowicz M, Weiskopf E, Clark K, Grant J, Scheiner C. Long-term Corticosteroid Treatment Patterns and Steroidsparing Effects of Approved Treatments for Generalized Myasthenia Gravis in the United States. Neurology. 2024;103(7 Supplement 1):S24 (abstrakt konferencyjny do RWD).
131. Celico, L., Spaepen, E., De Francesco, M., Chirolu, S., Iannazzo, S., Ruck, T. and Meuth, S. G. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efgartigimod Versus Ravulizumab for Generalized Myasthenia Gravis. Value in Health. 2022. 25(12 Supplement):S20 (abstrakt konferencyjny do MAIC)
132. d'Aiotti, C. Efficacité du ravulizumab dans la myasthénie généralisée en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic: analyse post hoc en sous-groupe de l'étude CHAMPION-MG Revue Neurologique. 2023. 179 (Supplement): S105. (abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny)
133. Di Stefano V, Vanoli F, Frangiamore R, Bonanno S, Antozzi C, Rodolico C, et al. Early Effect of Innovative Therapies in Generalized Myasthenia Gravis in the First Week of Treatment. Acta Myologica. 2025;44(Supplement 1):S46 (abstrakt konferencyjny do RWD).
134. Fahy S, Johnson R, Reddy P, Webb AJ. Formulary Change from Eculizumab to Ravulizumab for Generalized Myasthenia Gravis Across a Large Health System: A Medication Use Evaluation. American Journal of Health-System Pharmacy. 2025;82(Supplement 1):S2168 (abstrakt konferencyjny do RWD).
135. Frangiamore R, Vanoli F, Bonanno S, Maggi L, Giacomuzzi Grigoli E, Cheli M, et al. Complement Inhibition in Myasthenia Gravis: A Real World Experience with Ravulizumab. Acta Myologica. 2025;44(Supplement 1):S49 (abstrakt konferencyjny do RWD).
136. Govindarajan R. Real-World Treatment Outcomes in Patients with Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis Who Transitioned from Efgartigimod to Ravulizumab. Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN. 2025;104(7 Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do RWD).
137. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; AANEM Annual Meeting 2022. (abstrakt do CHAMPION OLE)
138. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response. Neurology. 2023. 100(17 Supplement 2); (abstrakt do CHAMPION OLE)
139. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response American Association of Neuromuscular and

- Electrodiagnostic Medicine; AANEM Annual Meeting 2022 (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
140. Habib, A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. and Howard, J. Ravulizumab for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Timing of Response. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2) (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
141. Ho D, Clifford K, Blum S, Freimer M, Goyal N, Mozaffar T, et al. Treatment Fluctuations in Patients with Acetylcholine Receptor Antibody Positive Generalized Myasthenia Gravis on Maintenance Ravulizumab Treatment DUP. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2024;102(17 Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do RWD).
142. Howard J.F, Vu T, Mantegazza R, Kushlaf K, Suzuki S, Wiendl H, Beasley K, Liao S, Meisel A. Efficacy of ravulizumab treatment according to time from diagnosis in patients with generalized myasthenia gravis: a post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. *Muscle & Nerve*. 2022; 65:S1–S2. DOI: 10.1002/mus.27540 (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
143. Howard J.F. Jr, Vu T., Mantegazza R., Annane D., Katsuno M., Aguzzi R., Rampal N., Meisel A., and the CHAMPION MG Study Group Chapel Hill, Tampa, Milan, Garches, Nagoya, Boston, Berlin. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Neurology* May 2022, 98 (18 Supplement) 853. (abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych)
144. Howard J.F. Jr, Vu T., Mantegazza R., Annane D., Katsuno M., Aguzzi R., Rampal N., Meisel A., and the CHAMPION MG Study Group Chapel Hill, Tampa, Milan, Garches, Nagoya, Boston, Berlin. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Acta Myologica* 41 (3 Supplement 1): 68 (abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych)
145. Huntemann N, Nelke C, Schroeter C, Meuth S, Ruck T. Real-world experience with C5 complement inhibition and FcRn modulation in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2024;Conference: WMS 2024 Annual Meeting. Prague Czechia. 43(Supplement 1) (no pagination) (abstrakt konferencyjny do RWD).
146. Juel V, Vu T, Casanovas C, Uzawa A, Aguzzi R, Frick G, Howard J.F. Consistent efficacy of ravulizumab across sex and age subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: a post hoc analysis of the CHAMPION MG STUDY. *Muscle & Nerve*. 2022;65:S1. DOI: 10.1002/mus.27540 (abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny)
147. Katyal N, Govindarajan R, Goyal N, Muppidi S, Muley S. Ravulizumab Use for Acetylcholine Receptor-positive Generalized Myasthenia Gravis in Clinical Practice. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2024;102(17 Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do badania *Katyal 2024*; brak dodatkowych danych).
148. Lapenda J, De Almeida AM, Mattos AC, Viegas P, Araujo L, Mattos B, et al. C5- Complement Inhibitors Administration for Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1). (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego)
149. Madison DR, McKamey L, Wile SP. Evaluation of the clinical utilization of ravulizumab-cwvz in outpatient infusion centers within a community health system. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2025;82 (Supplement 1):S935 (abstrakt konferencyjny do RWD).
150. Mantegazza, R. E., Habib, A. A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: timing of response. *Acta Myologica*. 2023. 42(Supplement 1)(110-111. (abstrakt do CHAMPION OLE).
151. Mantegazza, R. E., Habib, A. A., Benatar, M., Vu, T., Meisel, A., Attarian, S., Katsuno, M., Liao, S., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab for the treatment of generalized Myasthenia Gravis: timing of response. *Acta Myologica*. 2023. 42(Supplement 1) (110-111) (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
152. Mantegazza, R., Meisel, A., Vu, T., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Ravulizumab Reduces Clinical Deteriorations in Patients with Generalised Myasthenia Gravis. *European Journal of Neurology*. 2022. 29(Supplement 1):59-60. (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
153. Martin Da Silva I, Vallez-Valero L, Medina-Catalan D, Llop-Ventura M, Villamarin L, Marcos-Fendian A, et al. An Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Efgartigimod Alfa, Ravulizumab, and Eculizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-Antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalised Myasthenia Gravis. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2025;32(Supplement 1):A13 (abstrakt konferencyjny do MAIC).

154. Masuzzo F, Maglione A, Torrieri MC, Virgilio E, Ferri R, Clerico M. New Therapeutic Opportunities in Myasthenia Gravis. *Acta Myologica*. 2025;44(Supplement 1):S55 (abstrakt konferencyjny do RWD).
155. Messina C, Rini N, Alonge P, Luppino P, Bonaventura A, Di Martino G, et al. Response Inflammatory Indexes as Predictive Markers for Clinical Response to Innovative Biological Therapies in Generalized Myasthenia Gravis. *Acta Myologica*. 2025;44(Supplement 1):S42-S3 (abstrakt konferencyjny do RWD).
156. Messina C, Rini N, Alonge P, Luppino P, Bonaventura A, Di Martino G, et al. Comparison of Clinical Response with Mg-Adl to Innovative Biological Therapies in Generalized Myasthenia Gravis. *Acta Myologica*. 2025;44(Supplement 1):S42 (abstrakt konferencyjny do RWD).
157. Nicolle MW, Annane D, Meisel A, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, et al. Concomitant corticosteroid use in ravulizumab-treated adults with anti-AChR antibody-positive gMG: results from the CHAMPION MG open-label extension. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2024;51(Supplement 1):S30 (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
158. Nicolle MW, Annane D, Meisel A, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, et al. Concomitant corticosteroid use in ravulizumab-treated adults with anti-AChR antibody-positive gMG: results from the CHAMPION MG open-label extension. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2024;51(Supplement 1):S30 (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
159. Nowak R, Habib A, Scheiner C, Zeinali L, Pulley M, Liu C, et al. Change in Concomitant Immunosuppressive Therapies for Generalized Myasthenia Gravis in Patients Receiving Complement C5 Inhibitor Therapies: A Retrospective Analysis of Registry Data. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1).
160. Pandya S, Jha L, Al-Dakkak I, Yang F, Chitikireddi V, Zhang H, et al. Incidence and Outcome of Meningococcal Infection With Eculizumab or Ravulizumab in Patients With gMG or NMOSD: An Analysis of US Clinical Practice. *Neurology*. 2024;103(7 Supplement 1):S37 (abstrakt konferencyjny do RWD).
161. Rossini E, Di Stefano V, Iorio R, Habetswallner F, Maestri M, Vinciguerra C, et al. Ravulizumab for Generalized Myasthenia Gravis: A Multicenter Reallife Experience. *Acta Myologica*. 2025;44(Supplement 1):S3 (abstrakt konferencyjny do badania Rossini 2025; brak dodatkowych danych).
162. Rossini E, Marando D, Morino S, Leonardi L, Tufano L, Lauletta A, et al. AChR-positive generalized myasthenia gravis patients unresponsive to new targeted molecular therapies: a single-centre case series. *Neuromuscular Disorders*. 2024; Conference: WMS 2024 Annual Meeting. Prague Czechia. 43(Supplement 1) (no pagination) (abstrakt konferencyjny do badania Rossini 2025; brak dodatkowych danych).
163. Scheiner C, Macwan S, Streicher N, Yee K, Sader C, Blackowicz M, et al. Outcomes for Patients with Generalized Myasthenia Gravis Prescribed Ravulizumab or Efgartigimod Treatment: A Retrospective Medical Record Analysis. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do RWD).
164. Silvestri NJ, Lee J, Yee KS, Kleman M, Yegin A. RWD105 Dosing Schedules and Concomitant Medication Usage in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Treated With Ravulizumab or Efgartigimod. *Value in Health*. 2024;27(12 Supplement):S593 (abstrakt konferencyjny do RWD).
165. Smith AG, Wolfe G, Habib A, Qi C, Yang H, Du M, et al. Evaluating the Comparative Effectiveness of Emerging Immunomodulatory Therapies for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*. Vol.104(7):2025-04-05 to -04-09. Annual Meeting of the American Academy of Neurology (abstrakt konferencyjny do NMA)
166. Suzuki A, Mitsutake A, Baba Y, Kimura K, Iwasaki K, Nagase S, et al. Myasthenic crisis with invasive thymoma treated with ravulizumab. *Clinical Neurology*. 2024;64(Supplement 1):S261 (abstrakt konferencyjny do opisów 2 przypadków).
167. Suzuki, S., Howard, J. F., Vu, T., Mantegazza, R., Kushlaf, H., Wiendl, H., Beasley, K. N., Liao, S. and Meisel, A. Ravulizumab efficacy in generalized myasthenia gravis by the time from diagnosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14(1):72-73. (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
168. Uzawa, A., Juel, V., Vu, T., Casasnovas, C., Aguzzi, R., Frick, G. and Howard, J. F. Efficacy of ravulizumab across sex and age subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: A post hoc analysis of the CHAMPION MG study. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14(1):72. (abstrakt do CHAMPION MG – analiza post-hoc w podgrupach niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny).
169. Vu T, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle M, et al. 506VP Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with AChR-Ab+ gMG: final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Neuromuscular Disorders*. 2024;Conference: WMS 2024 Annual Meeting. Prague Czechia. 43(Supplement 1) (no pagination). (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)

170. Vu T, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle M, et al. Long-term Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults With Antiacetylcholine Receptor Antibody-positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-label Extension. *Neurology*. 2024;103(7 Supplement 1):S58-S9 (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
171. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Rampal N, Howard J.F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG Open-label extension. *Muscle & Nerve*. 2022;65:S2. DOI: 10.1002/mus.27540 (abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych)
172. Vu T., Mantegazza R, Annane D, Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S15 American Academy of Neurology 2024 (prezentacja); April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1) <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000204620> (materiały konferencyjne do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych).
173. Vu T., Mantegazza R, Annane D, Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S15 American Academy of Neurology 2024 (prezentacja); April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1) (abstrakt konferencyjny do CHAMPION OLE; brak dodatkowych danych)
174. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Rampal, N. and Howard, J. F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in generalized myasthenia gravis: Phase 3 CHAMPION MG study open-label extension. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14(1):73. (abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych)
175. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Rampal, N. and Howard, J. F. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023. 50(Supplement 2)(S68-S69 (abstrakt do CHAMPION OLE – brak dodatkowych danych)
176. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study. *Neurology*. 2022. 98(18 SUPPL) (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
177. Vu, T., Ortiz, S., Katsuno, M., Annane, D., Mantegazza, R., Beasley, K. N. and Howard, J. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG study. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2023. 14(1):73p. (abstrakt do CHAMPION MG – brak dodatkowych danych)
178. Watanabe M, Sakurai K, Uzawa A, Takahashi M, Suzuki S, Okuda M, et al. Ravulizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) from Japan: Real-world Outcomes. *Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN*. 2025;104(7 Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do RWD).
179. Yee K, Poulos C, Bussberg C, Myers K. Patient Preferences for Generalized Myasthenia Gravis Treatment Profiles: Results of a Web-based Survey. *Neurology*. 2024;103(7 Supplement 1):S69-S70 (abstrakt konferencyjny do RWD).
180. Yee KS, Poulos C, Bussberg C, Myers K. PCR101 Patient Characteristics Associated With Treatment Preference for Generalized Myasthenia Gravis (gMG): A Multivariate Analysis. *Value in Health*. 2024;27(12 Supplement):S524-S5 (abstrakt konferencyjny do RWD).
181. Samara VC, Thottempudi N, Franke O, Tabaac BJ. Novel Therapies for Generalized Myasthenia Gravis: Insights Into FcRn and Complement Inhibition. *American Journal of Therapeutics*. 2026;33(1):e46–e9 (komentarz do SLR).
182. Scheiner C, Macwan S, Streicher N, Yee K, Lee J, Yu J, et al. Myasthenic crises, exacerbations, and corticosteroid use in US patients receiving Ravulizumab or Efgartigimod. *European Journal of Neurology Conference: 11th Congress of the European Academy of Neurology Helsinki Finland*. 2025;32(Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do RWD).
183. Watanabe M. Real-world experience with novel therapeutics in Japan. *Clinical Neurology*. 2025;65(Supplement 1):S68. https://dx.doi.org/10.5692/clinicalneurol.65_supplement_S1 (abstrakt konferencyjny do RWD).

Brak dostępu (artykuł w trakcie weryfikacji lub został usunięty z serwisu SSRN na wniosek autora)

184. Scheiner CA, Macwan SP, Streicher N, Yee KS, Lee J, Gentile D, et al. Effectiveness of Ravulizumab or Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Outcomes in US Clinical Practice. *Ssrn*. 2025;11. DOI: 10.2139/ssrn.5537794.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)	28
Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2026)33	
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Sacca 2023)	40
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Chen 2023).....	42
Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Ma 2024)	44
Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Zhong 2024).....	46
Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Sabet 2026).....	48
Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (Filippakopoulou 2026)	50
Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa^ pacjentów w zakresie stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [27].....	56
Tabela 10. Charakterystyka pacjentów w zakresie wcześniejszego (tj. 2 lata przed skринingiem do okresu wyjściowego badania^) stosowania terapii immunosupresyjnej w gMG [27].....	57
Tabela 11. Wcześniejsza historia pacjentów oraz leczenie gMG [27]	58
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (CHAMPION MG); populacja ogółem [27].....	58
Tabela 13. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą.....	60
Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane ciągłe (tj. średnie zmiany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT.....	64
Tabela 15. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane dychotomiczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) [27, 31] dla populacji ITT	65
Tabela 16. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (z wyłączeniem pacjentów, którzy doświadczyli istotnego wpływu Covid-19±) [27])	74
Tabela 17. Ocena immunogenności RAV+SoC (CHAMPION MG) [28]	78
Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) [27] – dane dychotomiczne	80
Tabela 19. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [37]	92
Tabela 20. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane dychotomiczne dla 60-tyg. follow-up [37].....	93
Tabela 21. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnie zmiany w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE]) [39]	94
Tabela 22. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) – dane dychotomiczne dla 164-tyg. follow-up [39].....	95
Tabela 23. Czas utrzymania minimalnej ekspresji objawów (%) po pierwszym osiągnięciu MSE podczas fazy RCP i OLE: RAV+SoC→RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC (CHAMPION OLE) [39]	99
Tabela 24. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL oraz QMG dla RAV+SoC→RAV+SoC (Habib 2024 [38])	103
Tabela 25. Utrata pacjentów z badania podczas fazy extension (60 tyg.); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC – dane dychotomiczne [37].....	118
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy extension (60 tyg.) [37]	118

Tabela 27. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy <i>extension</i> (164 tyg.) [39]	119
Tabela 28. Charakterystyka badania <i>Huntemann 2025</i> [59]	124
Tabela 29. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; badanie retrospektywne <i>Huntemann 2025</i> [59]	126
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>Katyal 2024</i> [60]	129
Tabela 31. Skuteczność praktyczna rawulizumabu*; badanie retrospektywne <i>Katyal 2024</i> [60]	131
Tabela 32. Charakterystyka badania <i>Stascheit 2025</i> [62]	133
Tabela 33. Skuteczność praktyczna rawulizumabu*; badanie prospektywne <i>Stascheit 2025</i> [62]	135
Tabela 34. Charakterystyka badania <i>Rossini 2025</i> [61]	137
Tabela 35. Skuteczność praktyczna rawulizumabu* dla 26-tyg. okresu obserwacji; badanie <i>Rossini 2025</i> [61]	139
Tabela 36. Charakterystyka badania <i>Vilciu 2025</i> [69]	142
Tabela 37. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; opis serii przypadków <i>Vilciu 2025</i> [69]	143
Tabela 38. Charakterystyka rejestru SPOTLIGHT (<i>Howard 2025, Uzawa 2025</i> [63, 64])	147
Tabela 39. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (<i>Uzawa 2025</i>) [64]	149
Tabela 40. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (<i>Tandan 2025</i>) [67]	150
Tabela 41. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT (<i>Narayanaswami 2025</i> [65, 66], <i>Keller 2024</i> [68])	150
Tabela 42. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT dot. poszczególnych domen skali MG-ADL (<i>Juel 2025</i>) [71]	151
Tabela 43. Wyniki trwającego badania RWD: SPOTLIGHT dot. zastosowania terapii immunosupresyjnej (<i>Nowak 2025</i> [70])	152
Tabela 44. Charakterystyka badania <i>Di Martino 2025</i> [72]	153
Tabela 45. Skuteczność praktyczna RAV+SoC; badanie retrospektywne <i>Di Martino 2025</i> [72]	155
Tabela 46. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [13]	160
Tabela 47. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Ultomiris® [51]	162
Tabela 48. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab na podstawie EudraVigilance [55]; data dostępu: 15.05.2026 r.	163
Tabela 49. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab na podstawie bazy FAERS [53]; data dostępu: 15.05.2026 r.^	164
Tabela 50. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. <i>potential side effects</i>) podczas stosowania rawulizumabu na podstawie bazy VigiAccess [52]; data dostępu: 15.05.2026 r.^	166
Tabela 51. Charakterystyka demograficzna osób, u których odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu, efgartigimodu oraz rozanoliksyzumabu na podstawie bazy FAERS [56]	168
Tabela 52. Liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych u osób stosujących rawulizumab na podstawie bazy FAERS [56]	169
Tabela 53. Charakterystyka zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu na podstawie bazy FAERS (Q1 2019 – Q3 2024 [57])	172
Tabela 54. Charakterystyka zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rawulizumabu na podstawie bazy FAERS (Q4 2018 – Q2 2025 [58])	174
Tabela 55. Metodyka, kryteria włączenia/wykluczenia oraz wyniki i wnioski z niesystematycznego przeglądu <i>Kang 2023</i> [18]	191
Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji (<i>MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews via Ovid</i>)	193
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Ultomiris®	193
Tabela 58. Charakterystyka badania <i>CHAMPION MG</i> wraz z przedłużeniem badania fazy <i>extension CHAMPION OLE</i>	195
Tabela 59. Analiza wrażliwości dla I-rzędowego punktu końcowego; RAV+SoC vs PLC+SoC (<i>CHAMPION MG</i>) [27]	202

Tabela 62. Skuteczność kliniczna dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) w subpopulacji pacjentów w zależności od stosowanej wcześniej lub braku wcześniejszej terapii dożylnymi immunoglobulinami [35] – dane ciągłe 206

Tabela 63. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali MG-ADL (*CHAMPION MG*) dla 26-tyg. okresu leczenia; RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [44] 207

Tabela 64. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi w skali QMG dla 26-tyg. okresu leczenia; RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [38]..... 207

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); *CHAMPION MG* [33] 209

Tabela 66. Skuteczność kliniczna (tj. średnie zmiany MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [33] 211

Tabela 67. Skuteczność kliniczna (tj. średnie zmiany przedstawione jako LSM $\pm$ SE dla MG-ADL oraz QMG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [33] 211

Tabela 68. Zdarzenia niepożądane dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na czas od diagnozy MG do włączenia do badania (≤ 2 vs > 2 lata); RAV+SoC vs PLC+SoC (*CHAMPION MG*) [37] 215

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Risk of Bias 2 tool* (RoB2) [2, 3, 4]..... 224

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 dla głównego punktu końcowego w badaniu *CHAMPION MG* 228

Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE 230

Tabela 74. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE (*Katyal 2024, Rossini 2025, Vilciu 2025*) 231

Tabela 75. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych 231

Tabela 76. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *Huntemann 2025* [59] 232

Tabela 77. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *Stascheit 2025* [62] 233

Tabela 78. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *SPOTLIGHT* [63, 64] 234

Tabela 79. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *Di Martino 2025* [72] 235

Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9] 236

Tabela 81. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 239

Tabela 82. Skala AMSTAR 2: *Sacca 2023* [40], *Chen 2023* [41], *Ma 2024* [42], *Zhong 2024* [43] 240

Tabela 83. Skala AMSTAR 2: *Sabet 2026* [44], *Filippakopoulou 2026* [45] 241

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania <i>CHAMPION MG</i> [27].....	61
Wykres 2. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27, 32] – populacja ogólna (ITT)	68
Wykres 3. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27] – populacja ogólna (ITT).....	69
Wykres 4. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]	71
Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których podczas 26 tyg. badania wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali QMG dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]	72
Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-QoL-15r w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27]	74
Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg kwestionariusza <i>Neuro-QoL-Fatigue</i> w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowych dla porównania RAV+SoC vs PLC+SoC [27].....	75
Wykres 8. Schemat badania <i>CHAMPION OLE</i> [39]	89
Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	96
Wykres 10. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy <i>extension</i> OLE (tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	97
Wykres 11. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg MG-ADL w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39].....	98
Wykres 12. Średnia zmiana liczby punktów wg MG-ADL w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy <i>extension</i> OLE (tydzień 26) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]	98
Wykres 13. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	100
Wykres 14. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy <i>extension</i> OLE; tydzień 26-60) dla porównania RAV+SoC →RAV+SoC vs PLC+SoC→RAV+SoC [37]	101
Wykres 15. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg QMG w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39].....	102
Wykres 16. Średnia zmiana liczby punktów wg QMG w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas fazy <i>extension</i> OLE (tydzień 26) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]	102
Wykres 17. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL i QMG dla 60-tyg. okresu leczenia [38]	104
Wykres 18. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie rawulizumabem wg MG-ADL (≥2 pkt. oraz ≥3 pkt. poprawa) dla 2, 4, 12, 26 i 60 tyg. (<i>data cut-off</i>) [38]	105
Wykres 19. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie rawulizumabem wg MG-ADL (≥2 pkt. oraz ≥3 pkt. poprawa) dla 2, 4, 12, 26 i 60 tyg. (<i>data cut-off</i>) [38]	106
Wykres 20. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	107
Wykres 21. Średnia zmiana łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy <i>extension</i> OLE; tydzień 26-60) dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	108
Wykres 22. Średnia zmiana (LSM) łącznej liczby punktów wg MG-QoL-15r w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]	109
Wykres 23. Średnia zmiana liczby punktów wg <i>Neuro-QoL-Fatigue</i> dla obu okresów badania (RCP+OLE); RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37]	110
Wykres 24. Średnia zmiana liczby punktów wg <i>Neuro-QoL – Fatigue</i> w 60 tyg. badania względem wartości wyjściowych podczas fazy <i>extension</i> OLE; tydzień 26-60 dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [37].....	110

Wykres 25. Średnia zmiana (LSM) liczby punktów wg <i>Neuro-QoL – Fatigue</i> w 164 tyg. badania względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla grup RAV+SoC→RAV+SoC oraz PLC+SoC→RAV+SoC [39]	111
Wykres 26. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjentolat [37].....	112
Wykres 27. Wskaźnik pogorszenia stanu klinicznego w postaci liczby zdarzeń/100 pacjento-lat (<i>Vu 2025</i>) [39].....	113
Wykres 28. Zmiany w dziennych dawkach GKS podczas fazy OLE u pacjentów przyjmujących GKS na początku OLE [39]	115
Wykres 29. Średnia dzienna dawka GKS w grupie pacjentów leczonych rawulizumabem [39]	116
Wykres 30. Diagram przepływu pacjentów w badaniu (<i>CHAMPION MG, CHAMPION OLE</i>) [39]	117
Wykres 31. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących rawulizumab wg bazy EudraVigilance [55] – data dostępu 15.05.2026 r.	162
Wykres 32. Schemat procesu analizy danych (zdarzeń niepożądanych) z wykorzystaniem bazy FAERS (<i>Wang 2025</i>) [56]	167
Wykres 33. Dane dotyczące odnotowanych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów C5 dopełniacza i antagonistów receptora Fc w zależności od: (A) wieku pacjentów; (B), rok zgłoszenia; (C) rodzaj zgłoszenia: ciężkie AE oraz inne niż ciężkie AE; (D) czasu do wystąpienia wg bazy FAERS [55]	170
Wykres 34. Najczęściej odnotowane (top 10) zgłoszenia AE wg terminów preferowanych związane ze stosowaniem RAV, EFG i ROZ na podstawie danych z bazy FAERS [55]	171
Wykres 35. Diagram selekcji badań do przeglądu systematycznego wg PRISMA (po aktualizacji w 2026 r.): rawulizumab	194
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Wykres 41. Wyniki NMA – analiza wrażliwości(<i>Zhong 2024</i> [43]).....	223