

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

– analiza problemu decyzyjnego

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

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

## SPIS TREŚCI

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....                                  | 4  |
| INDEKS SKRÓTÓW .....                                                                   | 5  |
| Streszczenie.....                                                                      | 7  |
| 1. Cel i metodyka .....                                                                | 12 |
| 2. Problem zdrowotny .....                                                             | 13 |
| 2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa).....                                   | 13 |
| 2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego .....                                           | 16 |
| 2.3. Etiologia i patogenezę .....                                                      | 16 |
| 2.4. Rozpoznanie .....                                                                 | 17 |
| 2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania i rokowanie .....                   | 19 |
| 2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą.....                                        | 23 |
| 2.6.1. Dane epidemiologiczne .....                                                     | 23 |
| 2.6.2. Wielkość populacji docelowej .....                                              | 28 |
| 2.6.3. Jakość życia.....                                                               | 28 |
| 2.6.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....                                          | 30 |
| 2.6.5. Niezaspokojona potrzeba medyczna.....                                           | 38 |
| 2.7. Aktualne postępowanie medyczne .....                                              | 41 |
| 2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych.....                                            | 43 |
| 2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce.....                                              | 43 |
| 2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne.....                                           | 47 |
| 3. Interwencja .....                                                                   | 57 |
| 3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją.....             | 57 |
| 3.2. Mechanizm działania.....                                                          | 59 |
| 3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL) .....                                 | 59 |
| 3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu.....               | 59 |
| 3.5. Przeciwwskazania .....                                                            | 62 |
| 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....                                  | 62 |
| 3.7. Monitorowanie stosowanych technologii.....                                        | 64 |
| 3.8. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) ..... | 64 |
| 4. Komparator .....                                                                    | 67 |
| 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....                                             | 67 |
| 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....                         | 72 |
| 5. Efekty zdrowotne .....                                                              | 88 |
| 6. Rodzaj i jakość dowodów .....                                                       | 91 |
| 7. Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej.....                           | 92 |
| 7.1. Analiza kliniczna .....                                                           | 92 |
| 7.2. Analiza ekonomiczna .....                                                         | 93 |
| 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....                                     | 93 |



|        |                                                                                                                                                                          |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.     | PICOS – Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego.....                                                                                                                   | 95  |
| 9.     | Załączniki.....                                                                                                                                                          | 97  |
| 9.1.   | Opis stosowanych skali.....                                                                                                                                              | 97  |
| 9.2.   | Międzynarodowe wytyczne ICGMMG 2016 (ang. <i>International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis</i> ) [132] wraz z aktualizacją z 2020 roku [96] ..... | 101 |
| 9.3.   | <i>National Organization for Rare Disorders</i> (NORD 2022 [104]).....                                                                                                   | 103 |
| 9.4.   | Japońskie wytyczne 2022 [95].....                                                                                                                                        | 103 |
| 9.5.   | Zidentyfikowane wytyczne w odpowiedzi na MW .....                                                                                                                        | 104 |
| 9.5.1. | Wytyczne <i>Delphi Consensus</i> z 2026 roku [162] .....                                                                                                                 | 105 |
| 9.5.2. | Wytyczne włoskie z 2026 roku [163].....                                                                                                                                  | 106 |
| 9.5.3. | Wytyczne portugalskie z 2026 roku [164] .....                                                                                                                            | 107 |
| 9.5.4. | Wytyczne SANEM z 2025 r. (Arabia Saudyjska) [165] .....                                                                                                                  | 109 |
| 9.5.5. | Wytyczne izraelskie z 2025 roku [166] .....                                                                                                                              | 110 |
| 9.5.6. | Wytyczne greckie z 2025 roku [167] .....                                                                                                                                 | 111 |
| 9.6.   | Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w ramach programu lekowego B.157 .....                                                              | 113 |
| 10.    | Piśmiennictwo.....                                                                                                                                                       | 114 |
| 11.    | Spis tabel.....                                                                                                                                                          | 123 |
| 12.    | Spis wykresów i rysunków .....                                                                                                                                           | 125 |

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

|                                  |                                                                           |                                                                                                                   |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ZLECENIODAWCA</b>             | <b>AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.</b>                               | ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa<br>☎ +48 22 2457300<br><a href="http://www.astrazeneca.pl">www.astrazeneca.pl</a> |
| <b>WYKONAWCA</b>                 | <b>Instytut Arcana a Certara Company</b>                                  | ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków<br>☎ +48 12 263 60 38<br><a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>          |
| <b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>  | Grudzień 2025 r.                                                          |                                                                                                                   |
| <b>DATA AKTUALIZACJI ANALIZY</b> | Maj 2026 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dot. MW [168]) |                                                                                                                   |

### AUTORZY – Instytut Arcana a CERTARA Company\*

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Opis problemu zdrowotnego</li> <li>Charakterystyka interwencji</li> <li>Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji</li> <li>Opracowanie dokumentu</li> </ul>                                                                                                       |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy po MW (maj 2026 r.)</li> <li>Opis problemu zdrowotnego</li> <li>Przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji</li> <li>Charakterystyka interwencji i komparatorów</li> <li>Obciążenie chorobą</li> <li>Opis stosowanych skali</li> </ul>         |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy po MW (maj 2026 r.)</li> <li>Przegląd badań epidemiologicznych</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy po MW (maj 2026 r.)</li> <li>Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)</li> <li>Uzasadnienie wyboru komparatora</li> <li>Opracowanie schematu PICO(S)</li> <li>Opracowanie dokumentu</li> <li>Koncepcja analizy i nadzór merytoryczny</li> </ul> |
| [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>Kontrola merytoryczna</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |

\*W analizie korzystano z opracowania HTA dla leku Ultomiris w gMG ocenianego przez AOTMiT w 2024 r. [9]

### KONFLIKT INTERESÓW

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



## INDEKS SKRÓTÓW

|                 |                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AChEIs          | Inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. <i>acetylcholinesterase inhibitors</i> )                                                                                        |
| AChR            | Receptor acetylocholinyl (ang. <i>acetylcholine receptor</i> )                                                                                                          |
| AChR-Ab+        | Obecność przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl                                                                                                               |
| AEs             | Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )                                                                                                             |
| aHUS            | Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>atypical haemolytic uremic syndrome</i> )                                                                               |
| AOTMiT          | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                      |
| APD             | Analiza problemu decyzyjnego                                                                                                                                            |
| AWMSG           | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>                                                                                                                               |
| CADTH           | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>                                                                                                             |
| CDA-AMC         | <i>Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada</i>                                                                                                          |
| CHMP            | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi                                                                                                                   |
| ChPL            | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                    |
| CS              | Kordtykosteroidy (ang. <i>corticosteroids</i> )                                                                                                                         |
| DRW             | Antygen zgodności tkankowej klasy I (HLA) i klasy II                                                                                                                    |
| EFG             | Efgartigimod alfa (Vyvgart)                                                                                                                                             |
| EMA             | <i>European Medicines Agency</i>                                                                                                                                        |
| EOMG            | <i>Myasthenia gravis</i> o wczesnym początku                                                                                                                            |
| EQ-5D-5L        | Ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels</i> )            |
| FACT-F          | Kwestionariusz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue</i>                                                                                                  |
| FDA             | <i>Food and Drug Administration</i>                                                                                                                                     |
| GKS             | Glikokortykosteroidy                                                                                                                                                    |
| gMG             | Uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> )                                                                                                       |
| HAS             | <i>Haute Autorité de Santé</i>                                                                                                                                          |
| HLA             | Antygen zgodności tkankowej klasy I                                                                                                                                     |
| HTA             | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                                |
| ICD-10          | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| ICP             | Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. <i>immune checkpoints</i> )                                                                                |
| IQWiG           | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>                                                                                                 |
| ISNS            | Niesteroidowe leki immunosupresyjne                                                                                                                                     |
| K               | Kobiety                                                                                                                                                                 |
| LOMG            | <i>Myasthenia gravis</i> o późnym początku                                                                                                                              |
| M               | Mężczyźni                                                                                                                                                               |
| MG Symptoms PRO | Skala <i>Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcome</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            | Skala <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>                                                                                                                    |

|                          |                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MG-QoL15</b>          | Zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (ang. <i>Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale</i> )                                                  |
| <b>MID</b>               | Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i> )                                                                                                    |
| <b>MW</b>                | Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)                                                                                                           |
| <b>Neuro-QoL-Fatigue</b> | Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i> )                                                                                     |
| <b>NICE</b>              | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>                                                                                                                                   |
| <b>NMOSD</b>             | Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> )                                                                      |
| <b>NMRC</b>              | Ośrodek referencyjny chorób nerwowo-mięśniowych (ang. <i>neuromuscular reference centre</i> )                                                                                                  |
| <b>NSISTs</b>            | Niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. <i>nonsteroidal immunosuppressants</i> )                                                                                                             |
| <b>PBAC</b>              | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>                                                                                                                                              |
| <b>PE, PLEX</b>          | Wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i> )                                                                                                                                                  |
| <b>PICOS</b>             | 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> ) |
| <b>PL</b>                | Program lekowy                                                                                                                                                                                 |
| <b>PLC</b>               | Placebo                                                                                                                                                                                        |
| <b>PNH</b>               | Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> )                                                                                                              |
| <b>PP</b>                | Plazmafereza (ang. <i>plasmapheresis</i> )                                                                                                                                                     |
| <b>PTAC</b>              | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>                                                                                                                                        |
| <b>QMG</b>               | Ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> )                                                                                    |
| <b>QoL</b>               | Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )                                                                                                                                                    |
| <b>r.ż.</b>              | Rok życia                                                                                                                                                                                      |
| <b>RAV</b>               | Rawulizumab                                                                                                                                                                                    |
| <b>RCT</b>               | Badanie z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )                                                                                                                                |
| <b>RTX</b>               | Rytuksymab                                                                                                                                                                                     |
| <b>RWD</b>               | Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> )                                                                                                              |
| <b>SBU</b>               | <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>                                                                                                                                 |
| <b>SMC</b>               | <i>Scottish Medicines Consortium</i>                                                                                                                                                           |
| <b>SoC</b>               | Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )                                                                                                                                            |
| <b>UE</b>                | Unia Europejskiej                                                                                                                                                                              |
| <b>URPLWMIpB</b>         | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                            |
| <b>WHO</b>               | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )                                                                                                                          |
| <b>WHO-UMC</b>           | <i>Uppsala Monitoring Centre</i>                                                                                                                                                               |



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab, RAV) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) [REDACTED].

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia [RAV+SoC] w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G.70.0)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [118]. Zleceniodawca wnioskuje o [REDACTED] wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Ultomiris® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.157.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana w **grudniu 2025 r.** Aktualizację APD 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) [168] i obejmuje uwzględnienie nowych danych (rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych) 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 [105] 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).

### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną uogólnioną miastenią klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+) z wynikiem [REDACTED]

[REDACTED] (spełniający ogólne oraz szczegółowe kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego). Obecnie w programie lekowym B.157 leczona rawulizumabem jest jedna populacja pacjentów, określona [REDACTED] szczegółowych kryteriów kwalifikacji. Pozostałe grupy pacjentów – [REDACTED] – nie są obecnie objęte leczeniem rawulizumabem w ramach istniejącego programu lekowego.

[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.

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 miastennii (G.70.0)” dołączonego do referencji w formie pliku PDF [118] oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego (poszerzenie kryteriów) 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 [77].

Warto dodać, że w czerwcu 2025 roku do Ministerstwa Zdrowia została złożona petycja w sprawie zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia miastennii lekami efgartigimod oraz rawulizumab [112]. **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]

[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).

## Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab) podawany drogą infuzji dożylną jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyny [46]. Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej). Leczenie rawulizumabem charakteryzuje się przewidywalnym i korzystnym schematem dawkowania. Lek podawany jest w infuzji dożylną co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu roku [46]. Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym (długodziałający inhibitor C5), który w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, **hamując jego rozkład zapewniając szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza** [46, 77].

Aktualnie terapia rawulizumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” u dorosłych pacjentów z rozpoznaną gMG klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność AChR z MG-ADL  $\geq 5$  pkt, u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (kortykosteroidami oraz lekami z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych) oraz zastosowania terapii ratunkowej z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny [118]. Jest to niewielka grupa pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby (w I połowie 2025 r. leczonych rawulizumabem w programie B.157 było zaledwie 8 pacjentów [97]).

Aktualnie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Ultomiris® w zakresie finansowania ocenianej interwencji jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ zostały wydane przez francuski HAS [65], niemiecką agencję G-BA [57] oraz kanadyjską agencję CDA-AMC [24]. Francuska agencja wskazuje wyższość ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w zakresie pierwszorzędowych oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Sytuacja epidemiologiczna

Miastenia (MG) jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od **15 do 475** przypadków/młn mieszkańców [20]. Ogólna zapadalność na MG wynosi **2,3-61,3** przypadków/ milion osób/rok [20, 66, 85, 134].

W 2018 r. w Polsce zidentyfikowano **8 702** pacjentów z MG, z przewagą kobiet nad mężczyznami w proporcji 1,65:1, a chorobowość w populacji ogólnej wyniosła **22,65/100 000** mieszkańców – 27,3/100 000 kobiet i 17,69/100 000 mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Zapadalność na MG w Polsce w 2018 r. wyniosła **2,36/100 000** mieszkańców – 2,54/100 000 kobiet i 2,16/100 000 mężczyzn [139].

Prognozowana na 2026 rok (na podstawie danych z publikacji *Sobieszczuk 2021* [139]) chorobowość na MG w populacji ogólnej wyniosła **25,26/100 000** mieszkańców – 30,26/100 000 kobiet i 19,91/100 000 mężczyzn, natomiast prognozowana zapadalność na MG wyniosła **2,52/100 000** mieszkańców – 2,68/100 000 kobiet i 2,34/100 000 mężczyzn.

### Obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz niezaspokojona potrzeba medyczna

Miastenia jest przewlekłą chorobą, której wiodącym objawem jest nadmierna męczliwość i osłabienie mięśni prążkowanych. Polscy eksperci w raporcie z 2023 r. wskazują, że objawy miastении skutkują u chorych **znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych i lękowych**, niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu słabej mimiki twarzy, która nie pozwala na niewerbalne wyrażanie emocji. Ponadto złe przystosowanie



w stanach chronicznych, nawracających i nieuleczalnych prowadzi do wyczerpania i bezradności, a w konsekwencji do rozwoju zaburzeń psychicznych. Uogólniona postać MG powoduje osłabienie mięśni oddechowych, **zagrożając niewydolnością oddechową, która występuje w przełomie miastenicznym [77].**

Badacze zwrócili także uwagę na **relatywnie duże koszty społeczne** ponoszone przez system ochrony zdrowia na leczenie MG i jej powikłań, powiększone o straty wynikające **utruty produktywności** oraz indywidualne środki finansowe przeznaczane przez chorych na **przystosowanie gospodarstwa domowego do niepełnosprawności i uzupełniające metody leczenia**. Polscy eksperci zaznaczają, że **obciążenie systemu opieki zdrowotnej jest duże**, m.in. ze względu na leczenie immunosupresyjne, leczenie w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby a także ze względu na ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego. W 2024 roku łączna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej G70 (miastenią) wyniosła ponad 31 tysięcy dni. Natomiast liczba zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu miastonii w tym samym roku wyniosła 2 215 [4]. Polscy pacjenci chorujący na miastenie w dalszym ciągu mierzą się z niewystarczającym leczeniem i jego skutkami ubocznymi, a także z brakiem powszechnego dostępu do celowanego leczenia biologicznego, które uderzają w przyczynę choroby.

Ostatnie lata przyniosły istotny postęp w leczeniu miastonii, **jednak dostęp do nowoczesnych terapii biologicznych wciąż pozostaje ograniczony**. Wprowadzony w kwietniu 2024 roku program lekowy B.157 umożliwia leczenie pacjentów z lekooporną postacią miastonii, jednak obejmuje on zaledwie około 5% z 9,5 tysiąca chorych w Polsce [94]. **W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.157 wyniosła łącznie zaledwie 16 osób. Natomiast do października 2025 r. w programie uczestniczyło 92 pacjentów [14].** Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk (AWA dla Rystiggo®, 30.10.2025) wskazuje na **wciąż małą dostępność leczenia w programie lekowym B.157 dla dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK [14].**

**Obecna konstrukcja programu nie uwzględnia złożoności przebiegu choroby i nie odpowiada na potrzeby znacznej części pacjentów.** Wymaga to pilnej korekty - zarówno w zakresie złagodzenia kryteriów kwalifikacji, jak i zwiększenia dostępności leczenia w praktyce klinicznej. Nowoczesne terapie biologiczne dają szansę na poprawę jakości życia, ograniczenie liczby hospitalizacji i powrót do aktywności zawodowej i społecznej, jednak ich potencjał nie jest w pełni wykorzystywany [94, 112].

Wobec powyższego należy stwierdzić, że 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 [112].** [REDACTED] 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.**

## Aktualne postępowanie medyczne

### Aktualna praktyka kliniczna: polska oraz zagraniczna

Postępowanie terapeutyczne w Polsce oraz na świecie (zalecenia obecne we wszystkich wytycznych klinicznych) rozpoczyna leczenie miastonii od doustnych leków należących do inhibitorów acetylocholinoesterazy (najczęściej bromek pirydostygminy jako zalecany lek pierwszego rzutu). W przypadku braku poprawy stosuje się leki immunosupresyjne: GKS, azatioprynę (zwykle jako terapię dodaną do GKS), cyklofosfamid (ciężki przebieg MG), cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus, albo przeprowadza się zabieg chirurgiczny (tymektomię). Rytuksymab jest terapią immunosupresyjną, która również należy rozważyć jako wczesną opcję leczenia dedykowaną przede wszystkim populacji pacjentów MuSK-dodatnich. Z kolei, w przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapię immunomodulacyjne – dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi plazmaferazy/wymiany osocza (PP/PE) [77, 96, 15, 104, 146].

Polские wytyczne praktyki klinicznej (Kostera-Pruszczyk 2023 [77]) wymieniają rawulizumab jako nową terapię biologiczną dedykowaną populacji dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z obecnymi AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [77].

W aktualnych dokumentach dotyczących praktyki klinicznej z 2024-2026 r. zalecane jest zastosowanie ocenianej interwencji – rawulizumabu (nowego, celowanego leku biologicznego; inhibitora dopełniacza C5) jako **terapii dodatkowej do standardowego leczenia pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+** (tj. zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: wytyczne włoskie 2026, greckie 2025) lub **u pacjentów z wysoką aktywnością choroby**, w tym u pacjentów opornych na leczenie (wytyczne niemieckie: GNS 2023/2024, AWMF 2024, wytyczne izraelskie 2025) lub z ciężką miastenią nieodpowiadającą na standardowe



leczenie immunosupresyjne (wytyczne hiszpańskie 2025, wytyczne brytyjskie 2025, wytyczne nordyckie 2024, wytyczne izraelskie 2025, włoskie 2026, portugalskie 2026).

## Komparator

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [128, 147] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [7].

Z grupy komparatorów wyłączono efgartigimod alfa, który jest aktualnie refundowany 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” [9]. Niniejsza analiza dotyczy [REDACTED] wskazania refundacyjnego dla rawulizumabu zgodnie z proponowanym programem lekowym [118]. Efgartigimod alfa nie jest obecnie finansowany dla [REDACTED] które są przedmiotem wnioskowanego [REDACTED] wskazania dla rawulizumabu. Należy zauważyć, że rytuksymab aktualnie nie posiada rejestracji w EMA, FDA w leczeniu gMG; refundowany *off-label* oraz stosowany na wcześniejszym etapie choroby; może stanowić np. składową terapii standardowej (SoC).

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 acetylocholinyl [REDACTED] [REDACTED] spełniających kryteria proponowanego programu lekowego) jest kontynuowanie terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS, niesteroidowe terapie immunosupresyjne (m.in.: azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza).

Powyższy wybór SoC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [128, 147], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W odpowiedzi na minimalne wymagania [168] 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).

## Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne praktyki kliniczne, wytyczne metodologiczne EMA zawarte w dokumencie „*Guideline on clinical trials in small populations*” [43], publikację Thomsen 2020 „*Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis*” [144], a także polski raport z 2023 r. dot. miastennii i uwzględnione w nich wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszczyk 2023 [77]) oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [8].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia (MG-QoL 15r, *Neuro-QoL-Fatigue*, EQ-5D-5L), odpowiedzi na leczenie (QMG, MG-ADL), pogorszenia, zastosowania leczenia ratunkowego oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

### Analiza ekonomiczna:

- Zyskane lata życia (ang. *life years*, LY)
- Lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY).

### Analiza wpływu na budżet:

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

## Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [7], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym



przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

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



## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR) [REDACTED] spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego B.157: „*Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)*”.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana w grudniu 2025 r. Aktualizację APD przeprowadzono w maju 2026 roku (rekomendacje refundacyjne, wytyczne kliniczne, Obwieszczenie MZ, elementy cytowania/linki). Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania) [168].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ultomiris® [46], rawulizumab jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: „*Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)*” [118] oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Obecne kryteria refundacyjne rawulizumabu w programie lekowym B.157 „*Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) (ICD-10 G70.0)*” obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Wnosi się o [REDACTED]

[REDACTED] zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji pacjentów w proponowanym programie lekowym.

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych – HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [7], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

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

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







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie terapia rawulizumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” u dorosłych pacjentów (wiek 18 lat i powyżej) z rozpoznaną gMG klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność AChR z MG-ADL  $\geq 5$  pkt, u których objawy utrzymują się 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 [84].

Warto w tym miejscu zaadresować, że w propozycji programu lekowego [118] doszło do [REDACTED]. Obecnie bardzo precyzyjnie zdefiniowany algorytm wcześniejszej ścieżki leczenia nie odzwierciedla indywidualnych potrzeb wszystkich pacjentów, a dodatkowo wymaga zgromadzenia dokumentacji, która nie zawsze jest dostępna w historii leczenia. W związku z tym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wobec powyższego, aktualnie leczenie rawulizumabem otrzymuje jedynie grupa pacjentów określona [REDACTED] szczegółowych kryteriów kwalifikacji.

Pozostałe grupy pacjentów, tj.:

[REDACTED]

[REDACTED]

nie są obecnie objęte leczeniem rawulizumabem w ramach istniejącego programu lekowego.

Wobec tego obecne kryteria refundacyjne rawulizumabu obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby, uniemożliwiając 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. Niniejsza analiza dotyczy [REDACTED] aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu [REDACTED], które nie są obecnie objęte leczeniem.



Podsumowując, wnioskowane jest [REDACTED] aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną z [REDACTED]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Ultomiris® [46] jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+). Wybrana populacja docelowa [REDACTED] się we wskazaniu określonym na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ultomiris®, [REDACTED]

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują AChR-Ab+ oraz [REDACTED] 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 [REDACTED] dostępu do nowych, zarejestrowanych w Unii Europejskiej terapii gMG **będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce** [77].

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego [REDACTED] kryteriów obowiązującego obecnie programu lekowego B.157) podyktowana jest analizą dostępnych danych, w tym wytycznych postępowania terapeutycznego, wyników badania CHAMPION MG, jak również opinią polskich ekspertów klinicznych w zakresie praktyki klinicznej gMG w Polsce, którzy jednoznacznie wskazują na występującą aktualnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w zakresie dostępu do skutecznych celowanych terapii (w tym ocenianą interwencją) pacjentów z [REDACTED]

Dostępność rawulizumabu w ramach programu lekowego pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej.



## 2.2. Definiowanie problemu zdrowotnego

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [69, 107, 158]

| Parametr                          | Wartość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasyfikacja jednostki chorobowej | Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kod ICD-10                        | G70.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Synonimy                          | Miastenia<br>Miastenia gravis<br>Miastenia rzekomoporażna<br>Choroba Erba-Goldflama<br>Autoimmunologiczna miastenia gravis<br>Miastenia nabyta<br>Nużliwość mięśni<br>łac. <i>myasthenia gravis pseudoparalytica</i> ; ang. <i>myasthenia gravis</i>                                                                              |
| Definicja                         | Rzadka, nabyta choroba autoimmunologiczna z grupy chorób nerwowo-mięśniowych cechująca się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholinyl (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 |

AChR - receptor acetylocholinyl (ang. *acetylcholine receptor*); MuSK - receptor kinazy tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*); LRP 4 - białko związanemu z receptorem LDL typu 4 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*)

**Miastenia** (ang. *Myasthenia Gravis*, MG) jest przewlekłym autoimmunologicznym zaburzeniem nerwowo-mięśniowym. Charakteryzuje się zaburzeniem transmisji nerwowo-mięśniowej z powodu autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylocholinyl lub innym białkom w złączu nerwowo-mięśniowym. Pacjenci często doświadczają zmiennego (fluktuującego) osłabienia mięśni, które może dotyczyć mięśni gałek ocznych (ocular), opuszkowych (bulbar) i mięśni kończyn. Choroba ta nie jest dziedziczona genetycznie [77, 158].

**Przełom miasteniczny** (ang. *Myasthenic Crisis*, MC) jest zagrażającym życiu objawem MG, charakteryzującym się postępującymi trudnościami w oddychaniu, które wymagają wspomagania oddechu. Badania wskazują, że około 15-20% pacjentów z uogólnioną MG (gMG) przechodzi MC, przy czym najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi są różnego rodzaju infekcje, wśród których górują infekcje dróg oddechowych [36].

Koncepcja **wysokiej aktywności MG** (ang. *Highly Active Myasthenia Gravis*, HAMG) została wprowadzona w 2023 roku w niemieckich wytycznych [151].

## 2.3. Etiologia i patogeneza

Miastenia jest nabytą chorobą złącza nerwowo-mięśniowego, o etiologii autoimmunologicznej. W przebiegu choroby dochodzi do produkcji przeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholinyl (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*, MuSK) [8, 77]. U ponad 85% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (seropozytywna MG), u około 10-15% pozostałych przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (MuSK-MG) [26].

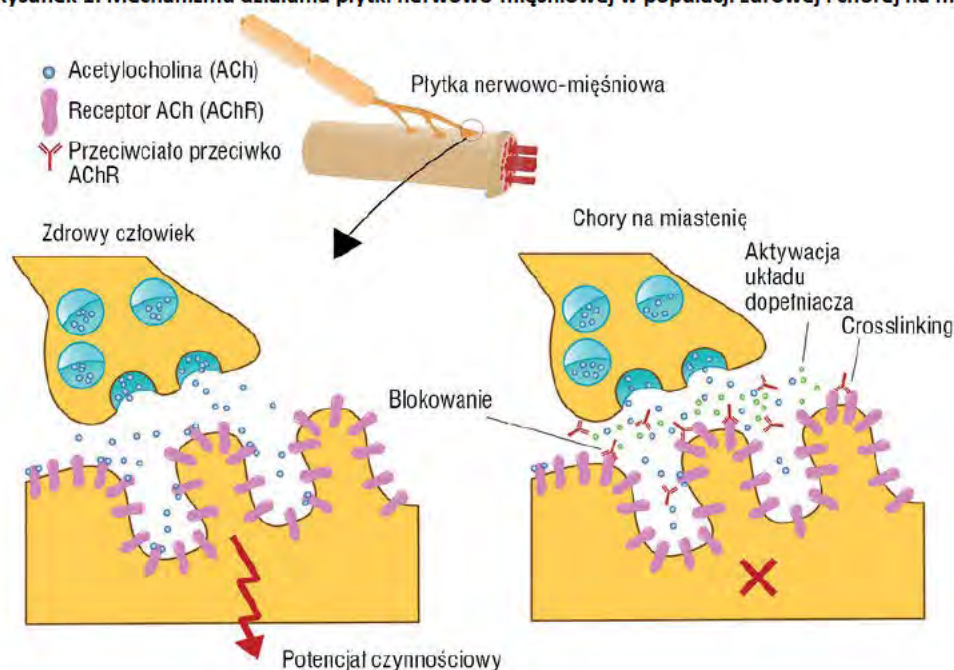
Przyczyną objawów miastении jest nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego, który produkuje przeciwciała przeciwko receptorom mięśni odpowiadającym za odbieranie informacji z zakończeń nerwowych. Niszczenie lub blokowanie receptora sprawia, że mięśnie nie otrzymują wystarczającej liczby pobudzeń do prawidłowego skurczu i ulegają szybkiemu osłabieniu. Najbardziej charakterystycznymi symptomami choroby są szybka męczliwość mięśni oraz nasilanie się objawów podczas aktywności (wysiłek fizyczny, aktywności dnia



codziennego). Osłabienie zmniejsza się lub ustępuje po wypoczynku, dlatego większość chorych lepiej czuje się rano niż wieczorem [158].

Na rysunku poniżej przedstawiono porównanie mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej u ludzi zdrowych oraz osób chorych na miastenię [158].

Rysunek 1. Mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej w populacji zdrowej i chorej na miastenię [158].



Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (m.in. D-penicylaminą czy interferonem alfa) [8].

## 2.4. Rozpoznanie

**Miastenia** to choroba **rzadka**. Może rozwinąć się w każdym wieku. Pierwsze jej objawy mogą wystąpić od 2-go do 81-go roku życia [158]; najczęściej choroba ujawnia się w dwóch szczytach wiekowych:

- 2. i 3. dekadzie życia, głównie młode kobiety (20-30 lat) oraz
- 6. do 8. dekada życia (50-60 lat), przeważają mężczyźni [158].

Dzieci stanowią jedynie 10% pacjentów [158]. Choroba ta dla większości chorych jest chorobą **przewlekłą, wymagającą leczenia do końca życia** [77].

Podobnie jak w większości chorób autoimmunologicznych, MG częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. W przypadku MG z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+) o wczesnym początku (EOMG), LRP4-Ab+, MuSK-Ab+ i seronegatywnej MG wyraźna jest przewaga kobiet, podczas gdy w przypadku AChR-Ab+ LOMG przewaga występuje u mężczyzn. Hiperplazja grasicy częściej występuje u pacjentek z MG, podczas gdy w przypadku TAMG rozkład płci jest mniej więcej równy [59].

Badania wskazujące na większe obciążenie chorobą i niższą jakość życia u kobiet z MG sugerują, że płeć żeńska może być niezależnym czynnikiem ryzyka dla wysokiej aktywności choroby i/lub stanu opornego na leczenie [59].

Miastenia jest heterogenną grupą różnych postaci tej choroby [141]; przedstawiono je w tabeli poniżej.



Tabela 2. Postacie miastении [141]

| Postać                 | Wiek wystąpienia objawów | Płeć | Antygen HLA | AChR |
|------------------------|--------------------------|------|-------------|------|
| MG dziecięca           | 2-16 r.ż.                | K=M  |             | 70%  |
| MG o wczesnym początku | 18-30 r.ż.               | K>M  | HLAB-8 DRW3 | 90%  |
| MG o późnym początku   | 50-80 r.ż.               | K<M  | HLAB-7 DRW2 | 80%  |
| MG z grasiczakiem      | 30-74 r.ż.               | K=M  |             | 100% |
| Seronegatywna          | 18-80 r.ż.               | K=M  |             | 0%   |

Rozpoznanie miastении często stanowi wyzwanie diagnostyczne, wymagające szczegółowej oceny neurologicznej oraz zastosowania zaawansowanych badań dodatkowych. Proces diagnostyczny z reguły obejmuje serię prób czynnościowych, farmakologicznych oraz elektrofizjologicznych. Charakter i nasilenie stwierdzanych nieprawidłowości neurologicznych są ściśle skorelowane z kliniczną postacią miastении. Kluczowym elementem potwierdzającym diagnozę jest wykrycie w surowicy krwi pacjentów autoprzeciwciał o charakterystycznej specyficzności. Przeciwciała te są zazwyczaj skierowane przeciwko receptorom zlokalizowanym w złączu nerwowo-mięśniowym, które odpowiadają za transmisję impulsu nerwowego i inicjację skurczu mięśnia [158].

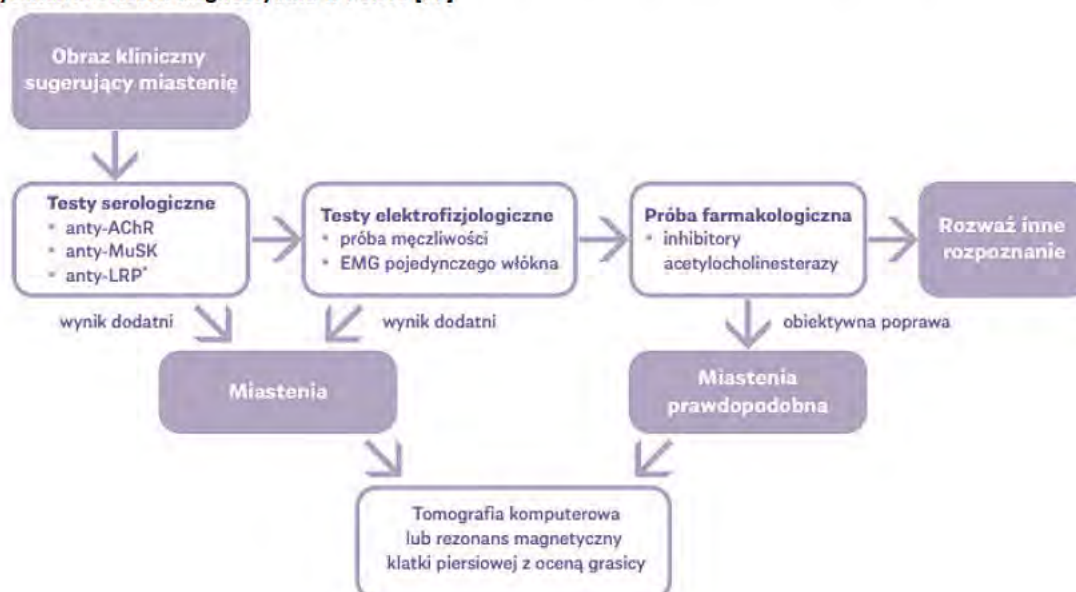
W diagnostyce miastении wykorzystuje się testy serologiczne na obecność swoistych dla tej choroby:

- przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (przeciwciała anty-AChR),
- przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub
- przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) [77].

W dalszej diagnostyce, u pacjentów seronegatywnych wykonuje się testy elektrofizjologiczne (elektrofizjologicznej próby miastениcznej lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego) oraz testy farmakologiczne (test z edrofonium lub z neostygminal). Dodatkowo, u każdego chorego należy wykonać badanie obrazowe, tomografię komputerową [77, 158]. W ramach wstępnej diagnostyki *miastении gravis* zawsze należy wykonać badanie obrazowe grasicy w celu wykluczenia obecności grasicy [59].

W niejasnych sytuacjach diagnostycznych, przy pozornie jasnym obrazie klinicznym i wysokiej aktywności choroby, ale ujemnym statusie serologicznym i elektrofizjologicznym, można zastosować bardziej specjalistyczne procedury, takie jak biopsja mięśnia międzyżebrowego i badanie histopatologiczne złącza nerwowo-mięśniowego [59]. Poniżej przedstawiono ścieżkę diagnostyczną w miastении w Polsce.

Rysunek 2. Ścieżka diagnostyczna w Polsce [77]





## Ocena w kierunku chorób współistniejących

Pacjenci z miastenią mają większe ryzyko wystąpienia innych chorób autoimmunologicznych, najczęściej jest to choroba tarczycy. Z tego powodu zaleca się przesiewową ocenę w kierunku zaburzeń czynności tarczycy. Badania w kierunku innych chorób autoimmunologicznych, np. niedoboru witaminy B12 w przebiegu choroby Addisona–Biermera albo tocznia układowego należy rozważyć po stwierdzeniu objawów sugerujących te schorzenia [77].

W diagnostyce różnicowej miastennii wykonywane są następujące badania [77]:

- **Rezonans magnetyczny głowy** – przydatne zwłaszcza u pacjentów z objawami ocznymi i opuszkowymi w celu wykluczenia zmian rozrostowych lub udaru mózgu,
- **Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa oczodołów** – przydatne u pacjentów z izolowanymi objawami ocznymi w celu wykluczenia guza oczodołu lub orbitopatii tarczycowej,
- **Elektromiografia** – przydatna u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym, który wymaga różnicowania miastennii z miopatią lub chorobą neuronu ruchowego,
- **Nakłucie łądźwiowe** – przydane u pacjentów z objawami wymagającymi różnicowania miastennii z zajęciem nerwów czaszkowych przez proces zapalny lub nowotworowy [77].

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

### Obraz kliniczny

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

- **I – miastenia oczna,**
- **IIA – łagodna postać uogólniona,** cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki,
- **IIB – umiarkowana postać uogólniona,** cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki,
- **III – ostro przebiegająca postać miastennii z zaburzeniami oddechowymi** i słabą odpowiedzią na leki,
- **IV – późna, ciężka postać miastennii ze znaczącą symptomatologią opuszkową** – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata [8].

Objawy kliniczne MG są następstwem zaburzenia funkcjonowania złącza nerwowo-mięśniowego (NMJ), specyficznej synapsy pozwalającej na transmisję pobudzenia z nerwu do mięśnia. Do uszkodzenia złącza dochodzi wskutek ataku immunologicznego z udziałem autoagresywnych przeciwciał i układu dopełniacza. Celem ataku mogą być różne antygeny złącza, ale w najczęstszej, klasycznej postaci choroby są to receptory dla acetylocholiny – neuroprzebieżnik wykorzystywany w NMJ do pobudzenia mięśnia [77].

Umiejscowienie objawów MG charakteryzuje się specyficznym wzorcem, zarówno w momencie wystąpienia pierwszych objawów, jak i w dalszym przebiegu choroby. Głównymi grupami mięśniowymi ulegającymi osłabieniu są mięśnie gałki ocznej (zwykle zajęte jako pierwsze), mięśnie okolicy ustno-gardłowej oraz proksymalne mięśnie kończyn. Typowe przejawy kliniczne osłabienia tych mięśni to opadanie powiek z podwójnym widzeniem, problemy z mówieniem i jedzeniem oraz nietolerancja wysiłku fizycznego. **Wystąpienie objawów ustno-gardłowych (opuszkowych) lub objawów kończynowych, określane mianem uogólnienia choroby** [77].

Stopień zaawansowania klinicznego miastennii ustalony jest w oparciu o klasyfikację MGFA (I-V). Klasyfikację rozszerzono o stratyfikację aktywności choroby z podziałem MG na łagodną do umiarkowanej oraz wysoką aktywność choroby, uwzględniając także status oporności na leczenie [59].

Klasyfikację kliniczną miastennii wg *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) przedstawiono poniżej [92].



Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna według MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) [92]

| Klasa               | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klasa I</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Każde osłabienie mięśni oka,</li> <li>Może wystąpić osłabienie zamknięcia oka,</li> <li>Siła wszystkich innych mięśni jest w normie.</li> </ul>                                                                                                              |
| <b>Klasa II</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Łagodne osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również wystąpić osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu.</li> </ul>                                                                                                                             |
| ▪ <b>Klasa IIa</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>                                                                                                               |
| ▪ <b>Klasa IIb</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również występować mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>                                                                         |
| <b>Klasa III</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Umiarkowane osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu.</li> </ul>                                                                                                                       |
| ▪ <b>Klasa IIIa</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważający wpływ na mięśnie kończyn, mięśnie osiowe lub oba. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>                                                                                                            |
| ▪ <b>Klasa IIIb</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również występować mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>                                                                         |
| <b>Klasa IV</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może również występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym stopniu nasilenia.</li> </ul>                                                                                                                   |
| ▪ <b>Klasa IVa</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu. Może również występować mniejsze zaangażowanie mięśni ustno-gardłowych.</li> </ul>                                                                                                               |
| ▪ <b>Klasa IVb</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeważnie dotyczy mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu. Może również mieć mniejsze lub równe zaangażowanie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.</li> </ul>                                                                               |
| <b>Klasa V</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Określona jako intubacja, z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest stosowana podczas rutynowego postępowania pooperacyjnego.</li> <li>Zastosowanie rurki do karmienia bez intubacji umieszcza pacjenta w klasie IVb.</li> </ul> |

U niemal 90% pacjentów pierwsze objawy wynikają z osłabienia mięśni powiek i mięśni poruszających gałkami ocznymi. Chorzy skarżą się na opadanie powiek lub podwójne widzenie, pojawiające się pod koniec dnia lub po dużym wysiłku fizycznym. U wielu osób (10-40%) miastenia może dotyczyć tylko mięśni powiek i oczu (jest to tzw. miastenia oczna) [8, 77, 158].

U pozostałych w ciągu pierwszych 2 lat choroby dojdzie do uogólnienia na pozostałe mięśnie. W tym przypadku mogą wystąpić zaburzenia mowy i połykania oraz osłabienie mięśni twarzy i kończyn. Z zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilenie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano) [8, 77, 158].

W zaawansowanych stadiach miastении obserwuje się osłabienie mięśni odpowiadających za oddychanie – chorzy odczuwają duszność. W przypadku dużego nasilenia choroby, w tzw. **przełomie miastenicznym**, może również dojść do niewydolności oddechowej, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) może nastąpić **przełom cholinergiczny** – zespół objawów spowodowanych pobudzeniem receptorów muskarynowych i nikotynowych przez nadmiar acetylocholinyl lub egzogennych substancji pobudzających układ przywspółczulny [8, 158, 76].

Niemieckie wytyczne (GNS 2023/2024 [151], AWMF 2024 [15]) zdefiniowały **wysoką aktywność gMG** jako (spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów):

- Umiarkowany/wysoki status wg skali MGFA ( $\geq$ MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa nawracające ciężkie zaostżenia/kryzysy miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej (IVIg, PE i IA) w ciągu 1 roku



od rozpoznania, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego lub

- b) Utrzymujące się objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie ( $\geq$ MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/kryzys miasteniczny w ciągu ostatniego roku kalendarzowego, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego lub
- c) Utrzymujące się objawy istotne wpływające na codzienne funkcjonowanie, nawet o łagodnym/umiarkowanym przebiegu ( $\geq$ MGFA IIa) utrzymujące się przez ponad 2 lata, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego.

Natomiast, po zatwierdzeniu w Unii Europejskiej ekulizumabu w opornej na leczenie gMG rozpoczęła się dyskusja na temat definicji terminu „oporność na leczenie” [59]. Przyjęto definicje operacyjne, z których wyłoniło się głównie pięć kryteriów:

- Brak odpowiedniej reakcji na leczenie konwencjonalne;
- Niezdolność do zmniejszenia dawki terapii immunosupresyjnej bez nawrotu klinicznego lub konieczność ciągłego stosowania terapii ratunkowej (np. dożylnych immunoglobulin [IVIg] i/lub wymiany osocza [PLEX] lub immunoadsorpcji [IA]);
- Ciężkie lub nietolerowane działania niepożądane terapii immunosupresyjnej lub objawowej;
- Współistniejące schorzenia ograniczające stosowanie terapii konwencjonalnych;
- Częste przełomy miasteniczne, nawet pomimo stosowania terapii immunosupresyjnej i objawowej.

W najnowszych klasyfikacjach termin „oporność na leczenie” jest włączany do grupy wysokiej aktywności choroby [59]. Warto podkreślić, że przebieg choroby (objawy kliniczne, ciężkość choroby) i jej aktywność, znacząco wpływają zarówno na zalecaną terapię pierwszego rzutu, jak i stosowanie nowych leków biologicznych [59].

#### Ocena stanu klinicznego – skale

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

- **Skala MGC** (ang. *Myasthenia Gravis Composite*) – 10-punktowa ocena, mierząca objawy miastonii na podstawie badania lekarskiego oraz historii pacjenta. Każda pozycja jest punktowana w skali porządkowej z czterema możliwymi kategoriami oraz dodatkowo ważona. Całkowity wynik waha się od 0 do 50, przy czym wyższe wyniki wskazują na poważniejsze upośledzenia. Skala MGC składa się z pozycji pochodzących z innych skali, tj. QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*), MMT (ang. *Manual Muscle Test*), MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) [8, 30].
- **Skala MG-ADL** (ang. *The Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*), składa się z 8 pozycji, zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości. Skala ta ocenia objawy MG a także ocenia czynności dnia codziennego w chorobie. Punktacja waha się od 0 (w normie) do 24 (zaawansowany stan chorobowy). Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów; wyższy wynik, cięższa choroba. MG-ADL zawiera dwa pytania o narząd wzroku, trzy pytania dotyczące przełykania oraz żucia, jedno pytanie dotyczące funkcji oddechowych oraz dwa pytania z zakresu motoryki i funkcjonowania kończyn [152, 30, 148]. Skalę MG-ADL przedstawiono w załączniku 9.1.
- **Skala QMG** (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis Scoring System*), składa się z 13-punktowej ilościowej oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii, oceniająca między innymi funkcje oczu, układu oddechowego oraz kończyn. Kwestionariusz wypełniany jest przez lekarza. Punktacja waha się od 0 (norma) do 39 (poważny) [30, 18, 148].

Szczegółowy opis ww. skali / kwestionariuszy przedstawiono w załączniku 9.1.



## Przebieg choroby

Miastenia jest chorobą odznaczającą się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia – od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i połykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż do niewydolności oddechowej. Objawy miastении różnią się zarówno pomiędzy pacjentami, jak w poszczególnych zaostrzeniach u tego samego pacjenta. Pojawiają się okresy zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia **przełomów miastenicznych** (zwłaszcza przy niewłaściwym leczeniu) [77, 75].

Przełom miasteniczny (kryza miasteniczna) jest stanem zagrożenia życia definiowanym jako gwałtowne pogorszenie opuszkowe/oddechowe spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastении, nasilone tak, że konieczna jest intubacja lub opóźniona ekstubacja (u pacjentów po zabiegu operacyjnym) [77].

Co piąty chory z miastenią ma co najmniej jeden przełom w życiu, a jeśli chorobie towarzyszy grasiczak, to ryzyko wystąpienia kryzy wynosi 50% [106]. **Przełom miasteniczny najczęściej występuje u chorych z uogólnioną miastenią**, wyjątkowo zdarza się u pacjentów z miastenią ogniskową, a jeśli, to zlokalizowaną w obrębie mięśni gardła i krtani. Większość kryz ma miejsce w ciągu pierwszych 2 lat choroby, szczególnie zaś w roku pierwszym [106].

Kryzę miasteniczną może spowodować wiele czynników, np.: infekcje (30-40%), zachłyśnięcie, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zmiany w dawkach i sposobie przyjmowania leków, znaczny wysiłek fizyczny, stres, ciąża, podanie leków nasilających blok nerwowo-mięśniowy. Jednak w 30-40% przypadkach, przyczyna przełomów pozostaje nie znana [106].

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

- leczenie stanu zagrożenia życia, przede wszystkim niewydolności oddechowej,
- identyfikację i eliminację czynników wywołujących przełom miasteniczny,
- leczenie farmakologiczne miastении,
- ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań i ich intensywne leczenie [106].

## Powikłania

Pacjenci dotknięci miastenią powinni prowadzić możliwie uregulowany i higieniczny tryb życia z odpowiednią ilością snu. Ważne jest regularne przyjmowanie leków zaleconych przez neurologa. Nadmierne ochłodzenie lub przegrzanie organizmu może nasilać męczliwość mięśni. Ponieważ infekcje potęgują objawy choroby pacjenci powinni rozważyć szczepienia profilaktyczne. Podczas wizyty lekarskiej, szczególnie przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi, konieczne jest poinformowanie o chorobie, ponieważ niektóre leki mogą nasilać jej objawy. Jeśli występują zaburzenia połykania, zalecane jest spożywanie posiłków łatwych do przełknięcia. Miastении często towarzyszą choroby tarczycy, dlatego zaleca się regularne badanie stężenia hormonów tarczycy (TSH). Wyrównanie hormonalne pomaga opanować objawy miastении [158].

## Rokowanie

Miastenia jest chorobą przewlekłą, która towarzyszy choremu przez całe życie. Nasilenie objawów waha się od łagodnych objawów ocznych, po zagrażający życiu stan, jakim jest **przełom miasteniczny**. Rokowanie w MG jest zagadnieniem złożonym, które zależy od wielu czynników indywidualnych pacjenta. Ogólnie rzecz biorąc, prognoza dla większości osób z miastenią jest korzystna, a choroba sama w sobie nie skraca długości życia [126].

U około jednej piątej (ok. 15%) pacjentów obserwuje się ustąpienie objawów bez interwencji (spontaniczną remisję). Jeśli chodzi o przewidywania co do przebiegu choroby, przypadki ograniczone do oczu (miastenia oczna) są oceniane jako te, które mają najkorzystniejsze rokowania [12].



Charakterystyczną cechą miastenii jest jej zmienny przebieg, który może utrudniać zarządzanie kliniczne chorobą. Występują okresy znacznej poprawy lub nawet całkowitego ustąpienia objawów (remisji), kiedy chorzy prowadzą normalny tryb życia i okresy zaostrzeń, czyli nawrotu objawów. Nawrót choroby najczęściej jest spowodowany przez infekcje, zmiany hormonalne lub stres. To sprawia, że przewidywanie długoterminowego przebiegu choroby stanowi istotne wyzwanie dla lekarzy i wymaga indywidualnego podejścia do każdego przypadku [126].

Współczesne podejście do oceny ryzyka w miastenii opiera się na analizie wielu zmiennych, włączając w to charakterystykę demograficzną pacjenta, typ i nasilenie objawów, odpowiedź na leczenie oraz obecność chorób współistniejących [114].

Chociaż ogólna prognoza w miastenii jest dobra, istnieją pewne czynniki ryzyka, które mogą wpływać na przebieg choroby. Badania sugerują, że 59% zgonów u osób z miastenią jest związanych z chorobą. Dwoma głównymi czynnikami ryzyka śmierci związanej z miastenią są podeszły wiek oraz niewydolność oddechowa [126].

Pozostałe przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu cholinergicznego oraz powikłania po terapii GKS lub immunosupresyjnego [149]. Powikłania oddechowe w miastenii mogą rozwijać się stopniowo lub występować nagle podczas kryzysu miastenicznego [114]. Dotyczy on około 20% pacjentów z postacią uogólnioną, najczęściej pojawiając się w ciągu pierwszych dwóch lat od zachorowania [13]. Pacjenci z zajęciem mięśni oddechowych wymagają natychmiastowej hospitalizacji i często mechanicznej wentylacji. Wczesne rozpoznanie objawów niewydolności oddechowej i szybka interwencja medyczna są kluczowe dla zapobiegania tragicznym następstwom. Szczególnie narażeni na to powikłanie są pacjenci starsi oraz ci z ciężką, uogólnioną postacią choroby [114].

Obecność chorób współistniejących może znacząco wpływać na przebieg miastenii i ryzyko powikłań. Współistniejące choroby mogą być związane ze statusem opornym na leczenie, co może prowadzić do trudności w osiągnięciu stabilnej remisji choroby. Szczególnie istotne są choroby autoimmunologiczne, które mogą służyć jako predyktory nawrotów miastenii [114]. Obecność grasiczaka (występuje u około 10-15% pacjentów), status seronegatywny oraz współistniejące choroby mogą być związane ze statusem opornym na leczenie [114].

Pacjenci z miastenią oporną na leczenie mogą być kandydatami do nowszych terapii, takich leki biologiczne. Decyzja o zastosowaniu tych terapii wymaga starannej oceny ryzyka i korzyści przez zespół specjalistów [114].

Wczesne rozpoczęcie leczenia ma fundamentalne znaczenie dla ogólnej prognozy miastenii, umożliwiając szybką stabilizację i znacznie redukując ryzyko powikłań. Ponieważ choroba jest najbardziej agresywna w pierwszych trzech latach, intensywna opieka w tym okresie jest priorytetem. Wymaga to nie tylko częstych wizyt i kontroli oddechowej, ale także dokładnego poinstruowania pacjentów na temat objawów ostrzegawczych, by zapewnić natychmiastową reakcję na zaostrzenie [114].

## 2.6. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą

### 2.6.1. Dane epidemiologiczne

W celu zidentyfikowania wskaźników epidemiologicznych potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Dodatkowo przeanalizowano dostępne analizy weryfikacyjne i materiały AOTMiT dotyczące miastenii.

#### Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia MG

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*) jest nabytą, autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego. MG jest również jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od **15 do 475** przypadków/młn mieszkańców [20]. Ogólna zapadalność na MG wynosi **2,3-61,3** przypadków/milion osób/rok [20, 66, 85, 134] (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).



Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla MG

| Parametr                                 | Obszar geograficzny | Wartość<br>(n przypadków/mln)              | Źródła danych            |
|------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Chorobowość<br>(ang. <i>prevalence</i> ) | Ogółem              | 100-200                                    | Hehir 2018 [66]          |
|                                          |                     | 15-179 lub 21,9-367,1                      | Bubuioc 2021 [20]        |
|                                          |                     | 150-200                                    | Dresser 2021 [39]        |
|                                          |                     | 124 (106–145)                              | Salari 2021 [130]        |
|                                          |                     | <b>20-475: średnia 173,3 (129,7–215,5)</b> | Sciancalepore 2025 [134] |
|                                          | Azja                | 109 (64–179)                               | Salari 2021 [130]        |
|                                          |                     | 127,4 (67–231)                             | Sciancalepore 2025 [134] |
|                                          | Europa              | <b>100 (82–122)</b>                        | Salari 2021 [130]        |
|                                          |                     | <b>167,9 (20–393)</b>                      | Sciancalepore 2025 [134] |
|                                          | Ameryka             | 190 (150–238)                              | Salari 2021 [130]        |
|                                          |                     | 256,2 (70–475)                             | Sciancalepore 2025 [134] |
| Zapadalność<br>(ang. <i>incidence</i> )  | Ogółem              | 152 (69–302)                               | Salari 2021 [130]        |
|                                          |                     | 3,0-30                                     | McGrogan 2010 [85]       |
|                                          |                     | 5-30                                       | Hehir 2018 [66]          |
|                                          |                     | 5,3 (1,7-21,3)                             | Bubuioc 2021 [20]        |
|                                          | Europa              | <b>2,3-61,3: średnia 15,7 (11,5–19,9)</b>  | Sciancalepore 2025 [134] |
|                                          |                     | <b>4,1-30</b>                              | Dresser 2021 [39]        |
|                                          |                     | <b>1,7-30</b>                              | McGrogan 2010 [85]       |
|                                          |                     | <b>17,1 (2,3–46)</b>                       | Salari 2021 [130]        |
|                                          | Ameryka             | <b>Sciancalepore 2025 [134]</b>            |                          |
|                                          |                     | 3-9,1                                      | Dresser 2021 [39]        |
|                                          |                     | 23,7 (4,7–61,3)                            | McGrogan 2010 [85]       |

Na miastenię choruje w Polsce kilka tysięcy osób [77].

W publikacji Sobieszczuk 2021 [139], zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego przeglądu na potrzeby niniejszej analizy, przedstawiono dane nt. zapadalności i chorobowości miastennii w Polsce. Badaniem objęto całą populację obywateli uprawnionych do świadczeń w ramach NFZ. Autorzy przyjęli, iż bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium były w Polsce refundowane tylko w leczeniu MG, dlatego na podstawie bazy danych NFZ, uzyskano dane dot. wszystkich recept, na których przepisano bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2018 r. Pacjenta z MG zdefiniowano dla celów badania jako osobę, która w ciągu dwóch kolejnych lat otrzymała co najmniej raz świadczenie medyczne kodowane według klasyfikacji ICD-10 jako miastennia (G70) i minimum dwie recepty refundowane na bromek pirydostygminy lub chlorek ambenonium. Podobna metodologia została zastosowana w badaniach epidemiologicznych z innych krajów, m.in. Norwegii, Danii i Portugalii [77, 139]. W 2018 r. w Polsce zidentyfikowano **8 702** pacjentów z MG, z przewagą kobiet nad mężczyznami w proporcji 1,65:1, a chorobowość w populacji ogólnej wyniosła **22,65/100 000** mieszkańców – 27,3/100 000 kobiet i 17,69/100 000 mężczyzn ( $p<0,001$ ). Oszacowana przez autorów badania zapadalność na MG w Polsce w 2018 r. wyniosła **2,36/100 000** mieszkańców – 2,54/100 000 kobiet i 2,16/100 000 mężczyzn. [139]



Na podstawie danych dotyczących chorobowości i zapadalności na MG w Polsce w latach 2013-2018 przedstawionych w publikacji *Sobieszczyk 2021* [139] przeprowadzono prognozę na kolejne lata. Kalkulacje zostały oparte na prognozie logarytmicznej, która zakłada wolniejszy wzrost liczby chorych. Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące pacjentów z miastenią wg kodu ICD-10: G70 uwzględnienie logarytmicznej linii trendu jest najbardziej uzasadnione metodologicznie. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania (arkusz „Epidemiologia”). W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wartości.

**Tabela 5. Prognoza chorobowości i zapadalności na MG na podstawie danych z publikacji *Sobieszczyk 2021* [83]**

| Lata | Chorobowość / 100 000 osób |         |           | Zapadalność / 100 000 osób |         |           |
|------|----------------------------|---------|-----------|----------------------------|---------|-----------|
|      | Ogólna                     | Kobiety | Mężczyźni | Ogólna                     | Kobiety | Mężczyźni |
| 2013 | 14,99                      | 18,77   | 10,97     | 2,06                       | 2,24    | 1,87      |
| 2014 | 16,33                      | 20,23   | 12,18     | 1,88                       | 1,96    | 1,78      |
| 2015 | 17,95                      | 22,17   | 13,46     | 2,26                       | 2,54    | 1,95      |
| 2016 | 19,56                      | 23,96   | 14,87     | 2,31                       | 2,47    | 2,14      |
| 2017 | 21,09                      | 25,57   | 16,32     | 2,28                       | 2,39    | 2,16      |
| 2018 | 22,65                      | 27,30   | 17,69     | 2,36                       | 2,54    | 2,16      |
| 2019 | 22,34                      | 27,00   | 17,37     | 2,37                       | 2,54    | 2,19      |
| 2020 | 22,90                      | 27,63   | 17,86     | 2,40                       | 2,57    | 2,22      |
| 2021 | 23,40                      | 28,18   | 18,29     | 2,43                       | 2,59    | 2,24      |
| 2022 | 23,84                      | 28,68   | 18,68     | 2,45                       | 2,61    | 2,27      |
| 2023 | 24,24                      | 29,13   | 19,03     | 2,47                       | 2,63    | 2,29      |
| 2024 | 24,61                      | 29,54   | 19,35     | 2,49                       | 2,65    | 2,30      |
| 2025 | 24,94                      | 29,92   | 19,64     | 2,50                       | 2,67    | 2,32      |
| 2026 | 25,26                      | 30,26   | 19,91     | 2,52                       | 2,68    | 2,34      |

Prognozowana na 2026 rok chorobowość na MG w populacji ogólnej wyniosła **25,26/100 000** mieszkańców – 30,26/100 000 kobiet i 19,91/100 000 mężczyzn, natomiast prognozowana zapadalność na MG wyniosła **2,52/100 000** mieszkańców – 2,68/100 000 kobiet i 2,34/100 000 mężczyzn.

#### Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia gMG

Pierwsze objawy choroby ujawniają się albo w mięśniach gałek ocznych (mówimy wtedy o miastonii ocznej), albo mniej więcej jednakowo we wszystkich mięśniach (miastenia uogólniona). Postać uogólnioną ma około **80%** chorych z miastenią [39, 66, 153]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Miastenia uogólniona (gMG)**

| Parametr                  | Wartość | Źródła danych           |
|---------------------------|---------|-------------------------|
| Miastenia uogólniona, gMG | 80%     | Hehir 2018 [66]         |
|                           | 80%     | Dresser 2021 [39]       |
|                           | 80%     | WORLDMETRICS 2025 [153] |

#### Dane epidemiologiczne dotyczące przeciwciał anty-AChR

Podstawowym elementem w diagnostyce miastonii jest ocena kliniczna ze szczególnym uwzględnieniem męczliwości mięśni (osłabienia nasilającego się pod wpływem wysiłku) oraz zmienności nasilenia objawów w czasie. U większości chorych z klinicznymi objawami miastonii diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (przeciwciała anty-AChR) [77]. Przeciwciała anty-AChR występują u średnio **85%** (80–90%) pacjentów z miastenią uogólnioną [77, 153].



Tabela 7. Przeciwciała anty-AChR

| Parametr                               | Wartość | Źródła danych                                                                                                       |
|----------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przeciwciała anty-AChR u chorych z gMG | 80%-90% | Raport 2023 [77]                                                                                                    |
|                                        | 80%     | Dresser 2021 [39]                                                                                                   |
|                                        | 85%     | McGrogan 2010 [85], Hehir 2018 [66], Salari 2021 [130], Kostera-Pruszczyk 2013 [78], Strugalska-Cynowska 2018 [141] |
|                                        | 88%     | Hendricks 2019 [67]                                                                                                 |
|                                        | 85%     | WORLDMETRICS 2025 [153]                                                                                             |

#### Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

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

W opracowaniu przygotowanym przez AOTMiT na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację dla produktu Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna [8] przedstawiono dane z bazy NFZ dla lat 2018-2022 (I połowa dla 2022), udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe oraz dodatkowo dla podkodu ICD-10: G70.0 – Miastenia ciężka rzekomoporażna. W raporcie przygotowanym w 2024 roku dla leku Ultomiris powyższe dane zostały uzupełnione o lata 2022-2023 (na wniosek o udostępnienie informacji publicznej Centrala NFZ przekazała informacje dotyczące liczby pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym ICD-10 G70 lub G70.0 w latach 2022-2023) [9]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo dane NFZ dotyczące kodu ICD-10 G70 lub G70.0 w latach 2018-2023 [8, 9].

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

| Parametr / rok                                                                                          | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | 2022               | 2023               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------------------|--------------------|
| A. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0                                 | 9 422  | 9 809  | 8 647  | 8 996  | 7 954 <sup>^</sup> | 8 528 <sup>^</sup> |
| B. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0                        | 3 259  | 3 770  | 4 079  | 4 408  | -                  | -                  |
| C. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0*           | 10 759 | 11 391 | 10 579 | 11 085 | -                  | -                  |
| D. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70 lub G70.0 >18 r.ż. * (~98%) | 10 559 | 11 161 | 10 423 | 10 892 | -                  | -                  |
| E. Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0 (=A x ~98%)                  | 9 257  | 9 638  | 8 496  | 8 839  | 7 810 <sup>^</sup> | 8 379 <sup>^</sup> |

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

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0 oszacowana na podstawie danych NFZ w 2023 roku wynosiła 8 528 chorych [9]. Odsetek pacjentów dorosłych wśród pacjentów z miastenią wynosi ~98% (=8 379/8 528) [9], a szacowana liczba pacjentów dorosłych z MG wynosiła 8 379 chorych.

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 z lat 2021-2025 przedstawione zostały również w najnowszej analizie weryfikacyjnej dla leku Rystiggo [14]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo zaprezentowane dane NFZ.



**Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 21.10.2025)]**

| Parametr / rok                                                             | 2021  | 2022  | 2023  | 2024  | 2025  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70.0 | 3 431 | 4 076 | 4 630 | 5 176 | 4 007 |

Porównując dane przedstawione w raporcie dla produktu Mytelase [8] i Ultomiris [9] oraz dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku Rystiggo [14] można zauważyć pewne różnice. Tabela 8 obejmuje kody G70 oraz G70.0, natomiast Tabela 9 tylko kod G70.0. Patrząc na dane dotyczące liczby chorych z miastenią w Polsce przedstawione w polskim badaniu epidemiologicznym *Sobieszczuk 2021* [139] (8 702 pacjentów z MG w 2018 r.) do określenia liczby chorych z miastenią w Polsce należy wykorzystać oba kody ICD-10.

Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności ostatecznie do określenia liczby chorych z miastenią w Polsce wykorzystano [REDACTED]

i przedstawione w tabeli 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] |

Na podstawie powyższych danych przeprowadzono prognozę liczby chorych oraz nowych zachorowań na kolejne lata. Kalkulacje zostały oparte na prognozie logarytmicznej, która zakłada wolniejszy wzrost liczby chorych. Biorąc pod uwagę dane NFZ uwzględnienie logarytmicznej linii trendu jest najbardziej uzasadnione metodologicznie.

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

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

[REDACTED] Przyjęto, że dane dla 2026 roku stanowią najlepszą wartość bazową.

#### Zestawienie danych epidemiologicznych

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane epidemiologiczne dla polskiej populacji.



| Parametr                                                                 | Wartość        | Źródła danych                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chorobowość na MG                                                        | 25,26/100 000  | Prognoza logarytmiczna na 2026 rok na podstawie danych z <i>Sobieszczuk 2021</i> [139]                                                                                                                                                                         |
| Zapadalność na MG                                                        | 2,52/100 000   | Prognoza logarytmiczna na 2026 rok na podstawie danych z <i>Sobieszczuk 2021</i> [139]                                                                                                                                                                         |
| Postać gMG                                                               | 80%            | Badania [39, 66, 153]                                                                                                                                                                                                                                          |
| Przeciwciała anty-AChR                                                   | 85% (80-90%)   | Raport 2023 [77], <i>Dresser 2021</i> [39], <i>McGrogan 2010</i> [85], <i>Hehir 2018</i> [66], <i>Salari 2021</i> [130], <i>Kostera-Pruszczyk 2013</i> [78], <i>Strugalska-Cynowska 2018</i> [142], <i>Hendricks 2019</i> [67], <i>WORLDMETRICS 2025</i> [153] |
| Liczba chorych z miastenią (na podstawie prognozy dla 2026 r.)           |                |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Odsetek osób dorosłych z miastenią                                       | ~98%           | Na podstawie danych NFZ [14]                                                                                                                                                                                                                                   |
| Liczba dorosłych chorych z miastenią (na podstawie prognozy dla 2026 r.) | 11 237 chorych | Kalkulacja własna (=11 437 x 98%)                                                                                                                                                                                                                              |

[illegible]

## 28



Znacznie częściej diagnozuje się w tej grupie chorych zaburzenia depresyjne i lękowe. Wykazano, że niezależnymi czynnikami wystąpienia depresji były: czas trwania i nasilenie objawów miastonii, brak satysfakcjonującej poprawy pomimo leczenia (rozczarowanie terapią) oraz konieczność stosowania w leczeniu MG dużych dawek glikokortykosteroidów, skutkująca dodatkowymi następstwami działań niepożądanych [77]. Ponadto złe przystosowanie w stanach chronicznych, nawracających i nieuleczalnych prowadzi do wyczerpania i bezradności, a w konsekwencji do rozwoju zaburzeń psychicznych [79]. Autorzy raportu zwracają uwagę na jeszcze jeden objaw występujący u chorych, który towarzyszy ponad połowie osób chorujących – poczucie zmęczenia, które u około 70% spełnia kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia [77].

W badaniu *MyRealWorld-MG* (obejmującym osoby dorosłe z miastenią z 9 krajów) wykazano, że pacjenci z tą chorobą mają istotnie niższą samoocenę stanu swojego zdrowia w porównaniu z ogólną populacją. Jakość życia pacjentów z miastenią jest o około 14 punktów procentowych niższa w stosunku do ogólnej populacji [37, 154].

Przegląd systematyczny i metaanaliza *Beeching 2025* [19] wskazują, że kobiety z miastenią doświadczają szczególnie dużego obniżenia jakości życia, co wiąże się z wpływem zmian hormonalnych oraz częstszym występowaniem chorób autoimmunologicznych. Autorzy zalecają wdrożenie opieki uwzględniającej różnice płciowe, w tym rutynową ocenę stanu psychicznego i interwencje w zakresie zmęczenia.

W badaniu *Dede 2025* [35], do którego włączono 81 pacjentów z miastenią, niemal połowa pacjentów (46,9%) doświadczała złej jakości snu, a obecność depresji zwiększała ryzyko jej wystąpienia 6,5-krotnie, płeć żeńska: 3-krotnie, a otyłość: 2-krotnie. Wyniki te podkreślają konieczność monitorowania snu w opiece nad pacjentami z MG oraz uwzględniania leczenia depresji i kontroli masy ciała w celu poprawy jakości życia.

Dane ze szwedzkiego rejestru (*Petersson 2025*) obejmującego 150 pacjentów z miastenią [111] wykazały, iż średni wynik EQ-5D wynosił 0,70 wobec 0,81 w populacji referencyjnej, a pogorszenie jakości życia obserwowano już przy łagodnej aktywności choroby (MG-ADL  $\geq 3$ ). Największy wpływ miały objawy dotyczące mięśni kończyn oraz układu oddechowego.

Z kolei badanie ankietowe przeprowadzone w Hiszpanii (*Cortés-Vicente 2024* [31]) wśród 69 neurologów z 64 szpitali ujawniło, że 34% pacjentów z miastenią ma aktywne objawy, a u 18% występują symptomy ograniczające codzienne życie. Ponadto 29% pacjentów zgłosiło niezaplanowaną wizytę w ciągu ostatniego roku, co wskazuje na utrzymującą się wysoką potrzebę opieki. Najczęściej wskazywane problemy to brak dostępu do badań przeciwciał oraz działania niepożądane terapii. Neurologzy uznali za najpilniejsze potrzeby wprowadzenie leków o lepszej tolerancji i skutecznych w postaciach opornych na leczenie.

Wyniki powyższych badań podkreślają istotne obniżenie jakości życia już przy łagodnej aktywności choroby oraz wskazują na potrzebę skuteczniejszych strategii leczenia, monitorowania objawów oraz kompleksowej opieki uwzględniającej aspekty psychologiczne i różnice płciowe [19, 35, 111, 31].

W kontekście jakości życia pacjentów z wysoką aktywnością choroby, kluczowe znaczenie ma dostęp do nowoczesnych terapii. Jak podkreśla prof. Anna Kostera-Pruszczyk, nowe leki są dedykowane osobom, u których obserwuje się nasilone zaostrzenia choroby lub brak oczekiwanej poprawy mimo stosowania dotychczasowej terapii zgodnej ze standardami opieki. Ekspertka zwraca uwagę, że obecny zakres dostępnych opcji terapeutycznych jest niewystarczający, a lista leków powinna obejmować 6–7 preparatów zarejestrowanych w Europie. **Rozszerzenie programu lekowego o kolejne substancje umożliwiłoby personalizację leczenia, co w praktyce przełożyłoby się na poprawę komfortu życia pacjentów, zmniejszenie objawów choroby oraz większą kontrolę nad jej przebiegiem. Takie podejście stanowi istotny krok w kierunku zapewnienia chorym nie tylko skutecznej terapii, ale również poczucia bezpieczeństwa i stabilności w codziennym funkcjonowaniu** [93].

Do oceny jakości życia u pacjentów z miastenią służą następujące kwestionariusze (szczegóły przedstawiono w załączniku 9.1):



- **Kwestionariusz MG-QoL 15** (ang. *Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale*) to 15-punktowa skala przeznaczona do oceny jakości życia pacjentów z MG. Każde pytanie może być oceniane przy użyciu skali 5-punktowej (od 0 do 4 punktów, gdzie 0=wcale, 1=trochę, 2=nieco, 3=istotnie, 4=bardzo; maksymalna liczba możliwych do uzyskania punktów wynosi 60) lub 3-punktowej (od 0 do 2 punktów, gdzie 0=wcale, 1=nieco, 2=bardzo; maksymalna liczba punktów wynosi 30). Poszczególne pytania stanowią ocenę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego, a także wpływu na życie zawodowe, rodzinne oraz przyjemności. Wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia pacjentów [30, 127, 21, 148].
- **Kwestionariusz *Neuro-QoL-Fatigues*** jest podskalą *Neuro-QoL*, która ocenia jakość życia pacjentów w zakresie objawów neurologicznych, koncentrując się na zmęczeniu. Kwestionariusz jest wypełniany przez pacjenta. Im wyższy wynik w tej skali, tym jakość pacjenta jest gorsza [99, 60, 148].
- **Kwestionariusz FACT-F** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue*) jest eksperymentalną wersją służącą do mierzenia jakości życia związanej z nasileniem męczliwości. Narzędzie składa się z 13 stwierdzeń, do których osoba badana ustosunkowuje się poprzez wybranie jednej z pięciu możliwości ocenianych następnie na 5-stopniowej skali od 0 do 4. Im wyższy wynik, tym mniejsze nasilenie męczliwości [79, 80].
- **Skala MG Symptoms PRO** (ang. *Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcome*) to nowatorska skala proksymalnych objawów MG, która została opracowana do użytku w badaniach klinicznych z wykorzystaniem psychometrycznego podejścia metod mieszanych skoncentrowanych na pacjencie. Skala zawiera 42 pozycje, które obejmują pięć głównych symptomatycznych koncepcji MG, z których każda jest niezależnie oceniana przez podskalę:
  - trzy pozycje związane z osłabieniem:
  - osłabienie mięśni oka (3 pozycje),
  - osłabienie mięśni opuszkowych (10 pozycji),
  - osłabienie mięśni oddechowych (3 pozycje),

plus dwa dodatkowe wyniki związane ze zmęczeniem fizycznym (15 pozycji) i osłabieniem mięśni (9 pozycji). Wszystkie pozycje pytają o doświadczenia pacjentów w ciągu ostatnich 7 dni. Wynik jest obliczany dla każdej podskali w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie rozpatrywanego objawu [123, 29].

Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) to wskaźnik, który jest powszechnie wykorzystywany do oceny znaczenia klinicznego wyników terapii. Formalnie MCID definiuje się jako najmniejszą różnicę w wynikach w dowolnej domenie lub wyniku, którą pacjenci mogą postrzegać jako korzystną lub szkodliwą i która – w przypadku braku uciążliwych skutków ubocznych i wysokich kosztów – wymagałaby zmiany w sposobie zarządzania opieką zdrowotną nad pacjentem. W przypadku rzadkich jednostek chorobowych, gdzie dostępna jest ograniczona ilość danych, wiarygodność oszacowania MCID może być znacznie niższa [56].

#### 2.6.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

##### Obciążenie ekonomiczne

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego [77].

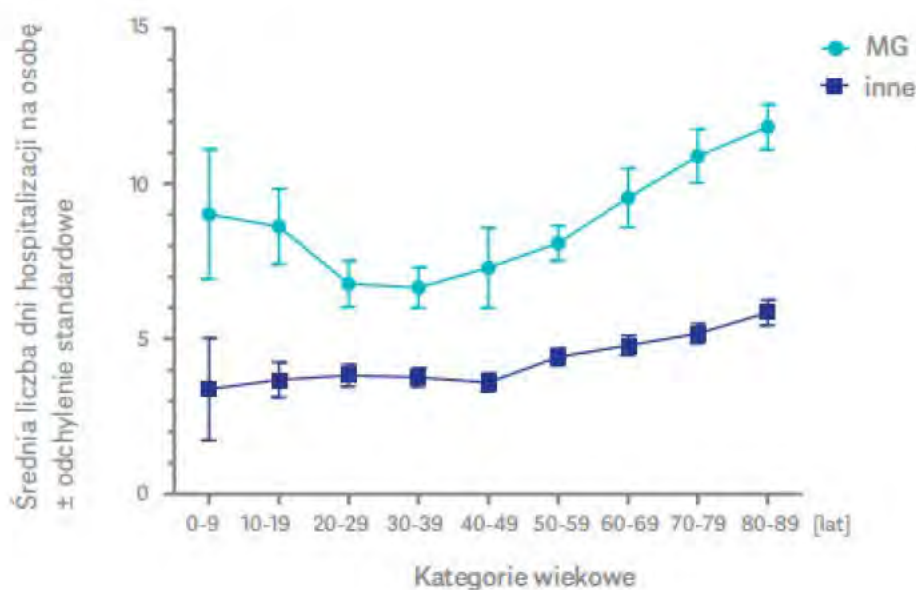
W 2022 r. Yoder i wsp. [157] opublikowali wyniki ankiety przeprowadzonej wśród pacjentów z miastenią i ich rodzin. Ankieta oszacowała koszty bezpośrednie i pośrednie oraz jakość życia pacjentów z miastenią. W badaniu wzięło udział łącznie 1 058 osób, z których 815 (77%) żyło z chorobą, a 243 (23%) było opiekunami osób chorych.



Koszty życia z tą chorobą były wysokie przekraczające 15 tys. USD rocznie. Największą część kosztów obejmowały leki i leczenie, następnie składki na ubezpieczenie zdrowotne, trzecie były koszty diagnozy, kolejne stanowiły koszty profesjonalnej opieki, odliczeń na ubezpieczenie zdrowotne, opieki medycznej, kosztów niemedycejskich oraz sprzętu i urządzeń. Celem poradzenia sobie z obciążeniem finansowym 38% ankietowanych wydało oszczędności lub emeryturę, 31% opóźniło finansowanie ważnego wydarzenia rodzinnego, 24% odłożyło duży zakup, 23% opóźniło spłatę kredytu lub pożyczkę lub złożyło wniosek o pomoc rządową, 17% otrzymało pomoc charytatywną, 16% sprzedało nieruchomości, 16% złożyło wnioski o grant/stypendia, 14% opóźniło edukację, 9% uzyskało ulgę w czynszu/hipotece. Największą troską wśród ankietowanych stanowił leki i zabiegi. Siedemdziesiąt pięć procent chorych na miastenie oraz 79% opiekunów przyznało, że ta choroba ma wpływ na pracę. Natomiast aż 27% chorych i 23% opiekunów utraciło zarobki.

Polscy eksperci kliniczni w Raportie z 2023 r. (Kostera-Pruszczyk 2023 [77]) oraz w Raportie z 2024 r. „Liczymy się z miastenią” (Wrona-Kutrzeba 2024 [154]) zaznaczają, że mimo niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej jest duże [77, 154], m.in. ze względu na leczenie immunosupresyjne, leczenie w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby, a także ze względu na ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego. W Polsce w 2022 r. 33,7% pacjentów leczonych było immunosupresantami [77].

**Rysunek 3. Średnia długość hospitalizacji u pacjentów z MG hospitalizowanych z powodu MG vs. z innych powodów w kategoriach wiekowych [77].**



W 2018 roku hospitalizacji w Polsce wymagało 13,7% pacjentów, a średnia długość hospitalizacji wynosiła  $8,34 \pm 10$  dni i była znacznie dłuższa niż w przypadku innych przyczyn. Hospitalizacje u pacjentów z przełomem miastenicznym były istotnie dłuższe (średnio  $21 \pm 21,9$  dni/osobę) od pozostałych hospitalizacji z powodu MG [77]. **Najbardziej aktualne dane NFZ wskazują, że w 2022 r. leczeniem szpitalnym objęto 1 862 pacjentów (liczba hospitalizacji wyniosła 2449), a zatem blisko co piąty pacjent z miastenią (19,7%) wymaga co najmniej jednej hospitalizacji rocznie.** Średnio na każdego hospitalizowanego pacjenta przypada 1,32 hospitalizacji na rok [154].

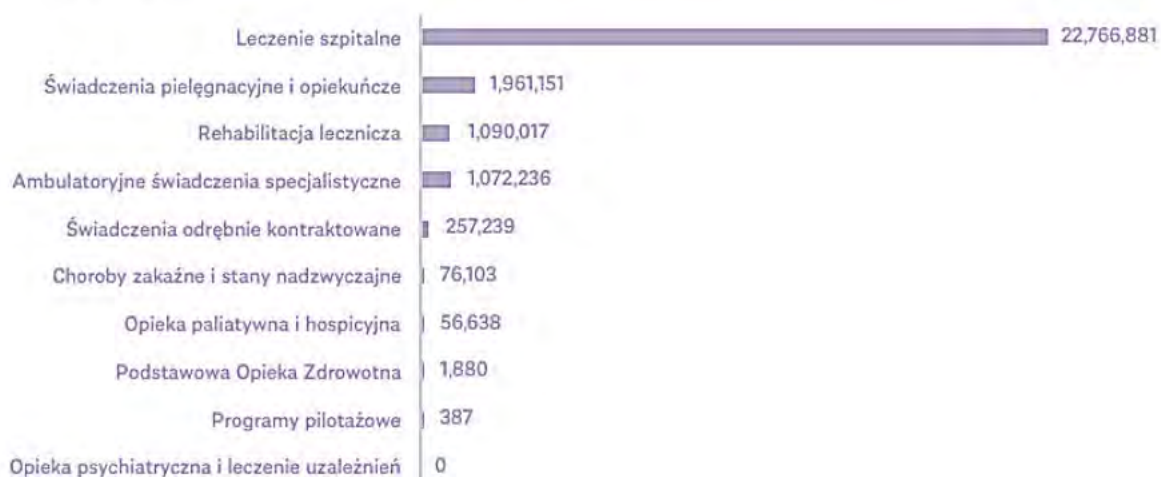
Średni koszty i czas leczenia szpitalnego pacjentów z miastenią rosły na przestrzeni lat 2015-2022 (w latach 2020-2021 odnotowano dodatkowy wzrost średniej liczby dni leczenia szpitalnego związany prawdopodobnie z pandemią COVID-19). W tym okresie nastąpił ponad **dwukrotny wzrost czasu hospitalizacji** pacjentów z miastenią (3,2 dnia vs 6,7 dnia odpowiednio w 2015 i 2022 roku). Warto podkreślić, że średni koszt hospitalizacji pacjentów z miastenią jest o **50-60% wyższy niż koszt hospitalizacji pacjentów z innymi chorobami mięśni;**



wynika to m.in. ze znacznie częstszych pobytów na OIT i konieczności stosowania kosztochłonnych procedur leczniczych, takich jak plazmaferezy czy koszty podania immunoglobulin (średni roczny koszt terapii immunoglobulinami zgodnie z danymi NFZ wyniosły 73 922 zł na jednego pacjenta) [154].

W Polsce wg danych NFZ w zakresie miastennii (G70) w 2019 r. rozliczono 37,6 tys. świadczeń na kwotę 25,2 mln zł. W 2020 r. wartość świadczeń dla tego rozpoznania uległa zmniejszeniu o 3% do 24,5 mln zł., a liczba udzielonych świadczeń uległa zmniejszeniu o 8% do 34,6 tys. świadczeń. W 2021 r. zaobserwowano wzrost wartości udzielonych świadczeń dla rozpoznania G70 o 11% do 27,2 mln zł., a liczba świadczeń wzrosła o 19% względem wartości w roku poprzednim do wartości 41 tys. Z danych dotyczących wartości świadczeń w rozpoznaniu G70 według rodzaju udzielonego świadczenia, w 2021 roku NFZ najwięcej wydał na leczenie szpitalne, kwota wynosiła 22,7 mln zł [77]. Z kolei, wartość świadczeń sprawozdawanych ze wskazaniem miastennii, finansowanych z budżetu NFZ w 2022 r. wyniosła **53 111 270 zł**. Największy odsetek tej kwoty stanowi nadal leczenie szpitalne (69,4%), na które składają się hospitalizacje (43,1%) oraz koszty programu lekowego (26,3%). Trzecią najbardziej kosztowną kategorią kosztów bezpośrednich finansowanych z NFZ są leki wydawane w aptecce (24,2%) [154].

**Wykres 1. Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania miastennia (G70) według rodzaju udzielonych świadczeń w 2021 roku [77]**



NFZ na wydatki związane z niezdolnością do pracy z powodu miastennii w 2021 roku wydał ogółem 25,5 mln zł. Najwięcej kosztów związanych było z rentami z powodu niezdolności do pracy. W 2021 roku koszty te wynosiły ponad 18,8 mln zł [77]. Natomiast w 2022 r. całkowite wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu miastennii wyniosły **40 372 230 zł**. Największą część tych wydatków (72%) stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy [154].

**Tabela 14. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastennii w latach 2019–2021 [77]**

| Rok  | OGÓŁEM          | Renty z tytułu niezdolności do pracy | Renty socjalne | Absencja chorobowa | Świadczenie rehabilitacyjne | Rehabilitacja lecznicza |
|------|-----------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|
|      | kwota w tys. zł |                                      |                |                    |                             |                         |
| 2019 | 24 487,6        | 18 853,7                             | 2 324,8        | 2 381,4            | 917,1                       | 10,6                    |
| 2020 | 25 103,7        | 19 207,8                             | 2 413,3        | 2 686,9            | 793,6                       | 2,1                     |
| 2021 | 25 506,6        | 18 877,5                             | 2 501,0        | 3 083,2            | 1 042,7                     | 2,2                     |



Tabela 15. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastenii w 2022 r. [154]

| Rok  | Ogółem        | Renty z tytułu niezdolności do pracy | Renty socjalne | Absencja chorobowa | Świadczenia rehabilitacyjne | Zasiłek opiekuńczy |
|------|---------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| 2022 | 40 372 230 zł | 29 025 730 zł                        | 1 614 159 zł   | 3 757 932 zł       | 942 969 zł                  | 5 031 441 zł       |

W 2024 roku łączna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej G70 (miastenią) wyniosła 31 327 dni. Natomiast liczna zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu miastenii wyniosła 2 215 w 2024 roku [4].

Tabela 16. Absencje chorobowe związane z miastenią ciężką i innymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi [4]

| Jednostka chorobowa                                                                                  | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Miastenia ciężka rzekomoporażna (ang. <i>myasthenia gravis</i> ) i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe | 31 327                         | 2 215                         |

W 2024 roku lekarze orzecznicy ZUS wydali łącznie **289 orzeczeń dotyczących miastenii**, z czego 48 było pierwszorazowych, a 241 ponownych. Zdecydowaną większość stanowiły orzeczenia ponowne, co wskazuje na przewlekły charakter choroby. Najczęściej orzekano częściową niezdolność do pracy – 34 przypadki w orzeczeniach pierwszorazowych i 155 w ponownych. Całkowita niezdolność do pracy występowała rzadziej (łącznie 79 przypadków), a niezdolność do samodzielnej egzystencji była stwierdzana sporadycznie (21 przypadków). Kobiety dominowały w każdej kategorii orzeczeń, szczególnie w ponownych (173 wobec 68 u mężczyzn), co potwierdza większe obciążenie chorobą w tej grupie [108].

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe oraz ponowne lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miastenii w 2024 roku [108]

| Rodzaj orzeczenia | Ogółem |    |     | Orzeczenia ustalające stopień niezdolności do pracy |   |    |                                |    |    |                                |    |     |
|-------------------|--------|----|-----|-----------------------------------------------------|---|----|--------------------------------|----|----|--------------------------------|----|-----|
|                   |        |    |     | Niezdolność do samodzielnej egzystencji             |   |    | Całkowita niezdolność do pracy |    |    | Częściowa niezdolność do pracy |    |     |
|                   | O      | M  | K   | O                                                   | M | K  | O                              | M  | K  | O                              | M  | K   |
| Pierwszorazowe    | 48     | 22 | 26  | 1                                                   | 1 | –  | 13                             | 5  | 8  | 34                             | 16 | 18  |
| Ponowne           | 241    | 68 | 173 | 20                                                  | 5 | 15 | 66                             | 17 | 49 | 155                            | 46 | 109 |

O- ogółem, M- mężczyźni, K - kobiety

Wnioski z Raportu 2024 r. „*Liczymy się z miastenią*” wskazują, że ponad połowa spośród niemal 9,5 tys. pacjentów chorujących na miastenię jest w wieku produkcyjnym. Nawet co drugi pacjent z miastenią rezygnuje z pracy zawodowej na skutek choroby. Roczne koszty zasiłków chorobowych oraz rent związanych z miastenią wynoszą około 40 mln zł. Roczne koszty pośrednie związane z niepełnosprawnością z powodu miastenii szacuje się na ponad 190 mln zł. **Biorąc pod uwagę cztery kategorie kosztów pośrednich (prezenteizm, absenteizm, absenteizm opiekunów i niezdolność do pracy), łączne koszty pośrednie miastenii w Polsce w 2022 r. wyniosły 480 685 103 zł.** Warto podkreślić, że sama absencja chorobowa stanowi zaledwie 7,3% kosztów pośrednich. Najwyższe koszty związane są z niepełnosprawnością pacjentów z miastenią (40,2%) i nieefektywną obecnością w pracy (prezenteizm), która odpowiada za 36,4% całkowitych kosztów pośrednich [154].

Istotnym wnioskiem w zakresie obciążenia ekonomicznego z cytowanego Raportu 2023 (*Kostera-Pruszczyk 2023*) była analiza danych dotyczących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i padaczką, wskazując, iż poprawa w diagnostyce i leczeniu tych pacjentów związana była ze spadkiem świadczeń ZUS z powodu niezdolności do pracy, poprzez utrzymanie produktywności tych osób. Tak więc dostęp do refundowanych nowych terapii dla pacjentów z miastenią, może analogicznie obniżyć wydatki ZUS [77].



### Obciążenie opiekunów

Występujące objawy miastonii (tj. trudności w połykaniu, duże osłabienie objawów kończynowych) znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, uzależniając chorych od pomocy innych osób. Opieka nad chorymi na miastenię wymaga wiele zaangażowania oraz pomocy w codziennych czynnościach. Nieprzewidywalność choroby i możliwość wystąpienia przełomu MG powoduje długotrwały niepokój u pacjentów i ich opiekunów [54]. Opieka nad pacjentami z MG może wpływać na zdrowie psychiczne ich opiekunów oraz powodować takie skutki jak: stres i niepokój, zmęczenie, wycofanie się, utrata zainteresowania, objawy depresji, wyczerpania emocjonalne/ fizyczne, drażliwość, samookaleczanie się, częstsze chorowanie, zaburzenia snu, zmiana apetytu i/lub masa ciała [63].

Z przeprowadzonych badań wynika, że od 32,0% do 34,8% pacjentów z miastenią wymaga pomocy opiekuna [25, 37]. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pracę *Thomas 2015* [143], której autorzy za pomocą kwestionariusza EQ-5D zbadali jakość życia w grupie ponad 195 tysięcy brytyjskich „nieformalnych opiekunów”, czyli osób, które udzielają pomocy członkom rodziny, przyjaciołom lub sąsiadom z powodu długotrwałego fizycznego lub psychicznego pogorszenia zdrowia, niepełnosprawności lub problemów związanych z podeszłym wiekiem. Wykazano, że tacy opiekunowie zgłaszali średnio gorszą jakość życia od osób niebędących opiekunami [143].

Biorąc pod uwagę liczbę chorych na miastenię w Polsce oraz średnią aktywność zawodową w populacji 15-89 lat na poziomie 58% (dane GUS), autorzy Raportu 2024 r. [154] oszacowali, że około **323** opiekunów pacjentów z miastenią musiało całkowicie zrezygnować z pracy, a kolejnych **306** opiekunów częściowo zrezygnować z pracy. Tym samym szacunkowe koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenię wyniosły około **77 349 963 zł.** [154].

Podsumowując, miastenia dotyka nie tylko samego pacjenta, ale także jego najbliższego otoczenia. Jeden na 3 chorych potrzebuje pomocy opiekuna, który całkowicie lub częściowo musi zrezygnować z pracy zawodowej. Roczne koszty pośrednie związane z absencją w pracy opiekunów chorych na miastenię szacuje się na blisko 80 mln zł [154].

### Obciążenie kliniczne

Miastenia jest chorobą rzadką, dlatego pacjenci często spotykają się z brakiem świadomości na temat tej choroby, a co za tym idzie opóźnieniem w postawieniu trafnej diagnozy. Dodatkowo diagnozę utrudnia fakt, że chorzy zgłaszają się z ponad 50 różnymi objawami, które są zmienne a ich kombinacje są bardzo indywidualne. Choroba ta mylona jest z 14 różnymi schorzeniami, m.in. ze stresem, fibromialgią i cukrzycą, w tym 49% błędnych diagnoz przypisywanych jest chorobom psychicznym (26% błędnych diagnoz dotyczy depresji). Brak dostatecznej świadomości oraz brak zdefiniowanej ścieżki dostępu do systemu opieki zdrowotnej utrudnia współpracę między lekarzami i pacjentami. Chorzy na miastenie zgłaszali kontakt z ponad 14 różnymi specjalistami w trakcie diagnostyki i leczenia. Jak wskazuje Marlena Pasternak z Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenie Gravis „*Gioconda*” wielu neurologów i okulistów nie czują się odpowiednio wykwalifikowanych w leczeniu miastonii, co skutkuje opóźnieniem w odpowiednim leczeniu. Takie problemy występują w wielu krajach europejskich w tym w Polsce [155].

Badanie jakości życia na 2150 pacjentach chorujących na MG wykazało istotne obniżenie wszystkich wskaźników jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36. Na jakość życia najbardziej wpływały takie czynniki jak: stabilność przebiegu miastonii (uzyskana za pomocą optymalnego leczenia), obciążające schorzenia współistniejące a także negatywny wpływ na aktywność zawodową spowodowany chorobą [77].



Tabela 18. Wpływ symptomów na codzienne czynności i jakość życia pacjentów z MG [77]

| Symptom                                                                                                                                                                                                                                                                              | Wpływ symptomów na jakość życia i codzienne czynności pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oslabienie mięśni gałki ocznej (zwykle zajęte jako pierwsze)                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieopanowane objawy oczne istotnie zaburzają codzienne funkcjonowanie pacjentów, znacznie obniżając jakość ich życia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Oslabienie mięśni warg, języka i podniebienia miękkiego                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Głos chorych na MG staje się cichy, nabierając nosowego brzmienia, a w miarę trwania wypowiedzi mowa staje się niezrozumiała lub głos zaciha całkowicie.</li> <li>Oslabienie mięśni zaburza także oddychanie podczas snu, prowadząc do powikłań sercowo-naczyniowych i obturacyjnego bezdechu sennego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dysfagia w wyniku osłabienia mięśni żwaczy oraz języka, podniebienia, gardła i przełyku. Oslabienie mięśni żwaczy utrudnia rozdrabnianie pokarmu i formowaniem porcji możliwej do połknięcia. Oslabienie mięśni języka, podniebienia, gardła i przełyku zaburza mechanizm połykania. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień nasilenia dysfagii (zaburzeń z połykaniem) w MG jest podobny do pacjentów z uszkodzonym nerwem krtaniowo wstecznym lub udarem mózgu.</li> <li>Dysfagia wymusza na chorych na miastenie zmniejszanie objętości posiłków i zmianę ich konsystencji na papkowatą, często ze półproduktów ubogich w składniki odżywcze, co prowadzi do niedożywienia.</li> <li>W przypadku zachłyśnięcia się, następuję aspiracja treści pokarmowej do oskrzeli a to prowadzi do zachyłstowego zapalenia płuc. Ten stan może zagrażać życiu starszych i przewlekle leczonych immunosupresyjnie pacjentów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Oslabienie mięśni mimicznych                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak możliwości wyrażania emocji przez pacjentów chorych na MG, co utrudnia niewerbalną komunikację międzyludzką.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Oslabienie mięśni karku powodujące                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekłe bóle odcinka szyjnego kręgosłupa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Oslabienie kończyn                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ograniczenie aktywności fizycznej, częściowo uzależniając pacjentów z miastenią od pomocy osób innych.</li> <li>Proksymalna dystrybucja osłabienia mięśni kończyn u chorych na uogólnioną postać miastonii utrudnia wykonywanie prac wymagających dłuższego utrzymywania rąk nad głową a także ze wstawaniem z krzesła i wchodzeniem po schodach.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Uogólniona postać MG powoduje również osłabienie mięśni oddechowych                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zagrożeni są pojawieniem się niewydolności oddechowej, występującej w przełomie miastenicznym. W ogólnej postaci MG zaburzenia wentylacji występują stale u większości pacjentów, wpływając negatywnie na jakość życia pacjentów (ocenianego za pomocą kwestionariusza samooceny SF-36).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| U połowy pacjentów z MG występują depresyjne zaburzenia nastroju                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Czynnikami wystąpienia depresji był czas trwania oraz nasilenie objawów miastonii a także brak satysfakcjonującej poprawy pomimo leczenia. Także konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS), co prowadziło do <b> dodatkowych następstw działań niepożądanych</b>.</li> <li>Obniżony nastrój dodatkowo wzmacnia uczucie zmęczenia, które jest większe od obiektywnego osłabienia siły ocenianego badaniem fizykalnym.</li> <li>W badaniu na 82 norweskich pacjentach z lekką postacią MG (z czego 15 stosowało azatioprynę, 2 mykofenolan mofetylu, 1 cyklosporynę i 1 metotreksat a 39 chorych stosowało przewlekle GKS) vs. 410 osób zdrowych jako grupa kontrolna oceniono, że uczucie zmęczenia doświadcza ponad połowa pacjentów z MG a 70% spełnia kryteria rozpoznania przewlekłego zmęczenia. Ma to negatywny wpływ na jakość życia chorych oraz ich codzienne funkcjonowanie.</li> </ul> |

Raport z 2024 r. wskazuje, że terapia GKS nie jest optymalna dla części pacjentów – nie tylko wiąże się z długą listą działań niepożądanych, ale również nie wystarcza do kontroli objawów choroby [154]. Pierwszą linią leczenia immunosupresyjnego są glikokortykosteroidy (GKS), które przy stosowaniu przewlekłym i/lub w dużych dawkach mogą wiązać się z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak [154]:

- Niepożądane skutki dla układu mięśniowo-szkieletowego (osteoporoza, miopatia, jałowa martwica kości),
- Niekorzystne skutki metaboliczne i endokrynologiczne (zwiększenie stężenia glikemii, cukrzyca, rozwój cech cushingoidalnych, hamowanie osi podwzgórze-przysadka- nadnercza, zaburzenia wzrostu u małych dzieci i opóźnienie dojrzewania),
- Infekcje,



- Dolegliwości układu sercowo-naczyniowego (zatrzymanie płynów, obrzęki, przyrost masy ciała, nadciśnienie i zaburzenie rytmu z powodu zwiększonego wydalania nerkowego potasu, wapnia i fosforanów),
- Dermatologiczne skutki uboczne (wybroczyny, przerzedzenie i zanik skóry, trądzik, łagodny hirsutyzm, rumień twarzy, rozstępy, zaburzenia gojenia się ran, przerzedzenie włosów i zapalenie skóry wokół ust),
- Schorzenia okulistyczne (zaćma, jaskra),
- Dolegliwości przewodu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej żołądka, powstawanie wrzodów żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, perforację trzewną i stłuszczenie wątroby),
- Neuropsychiatryczne skutki uboczne (łagodna euforia, niepokój, reakcje hipomaniakalne, stany aktywacji, depresja, psychoza, zaburzenia snu, akatyzja).

Eksperti wskazują także, że powszechnie dostępne w Polsce leczenie miastonii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych – istotnie obciążającym problemem są częste działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii [149, 150, 154]:

- **Dr n. med. Małgorzata Bilińska** (ekspert kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku) wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wymienia m.in. częste działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii. W przypadku grupy pacjentów tzw. steroidozależnych, u których nie ma możliwości odstawienia steroidów, obecność działań niepożądanych jest niemal pewna i wiąże się z kosztami leczenia takich powikłań jak: złamanie kręgosłupa i inne [150].
- **Renata Machczek** (przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”) podkreśla, że: *„Pacjenci w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. Dostępne obecnie leczenie miastonii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych (...), a dla większości chorych miastenia pozostaje chorobą na cele życia, znacznie utrudniającą normalne funkcjonowanie. (...) Leki celujące w istotę miastonii są dla chorych ratunkiem i nadzieją, o ile będą dostępne dla wszystkich chorych”* [150].
- **Prof. dr hab. Agnieszki Marii Słowik** (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii) zwraca uwagę, że największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów. Leki objawowe są stosunkowo bezpieczne, jednak mogą wywołać uciążliwe biegunki i bóle brzucha (częsta przyczyna przerwania terapii). W przypadku, gdy leczenie objawowe nie pozwala na osiągnięcie zadawalającej poprawy klinicznej i pacjenci wymagają włączenia leków immunosupresyjnych. **Najpopularniejsze z nich to sterydoterapia, która prowadzi jednak do poważnych powikłań: m.in. nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, osteoporoza.** Niesteroidowe leki immunosupresyjne charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań, ale ich poważnym ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na poprawę kliniczną np. w przypadku azatiopryny jest to około 6-12 miesięcy. Większość leków wymaga częstych badań kontrolnych krwi i dodatkowych wizyt kontrolnych [149]. Ponadto ekspertka w najnowszym Raporcie 2024 [154] odnosi się do zastosowania nowoczesnych terapii w miastonii, wskazując na ich: *„unikalny mechanizm działania, bardzo dobrą skuteczność kliniczną, stabilną i długotrwałą redukcję nasilenia choroby, rzadszą konieczność stosowania immunosupresji, mniejsze ryzyko zaostrzeń i przełomów miastenicznych wymagających stosowania kosztownych terapii ratunkowych, mniejsza konieczność korzystania z opieki zdrowotnej szpitalnej i ambulatoryjnej stanowi przełom w efektywności terapii tej choroby. Dla 15% chorych, dla których dostępna obecnie terapia jest nieskuteczna, którzy podlegają wielokrotnym i często mało efektywnym i kosztownym hospitalizacjom, możliwość leczenia nowoczesnymi terapiami może stanowić zmianę rewolucyjną”* [154].
- **prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak** (Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) wskazuje w Raporcie 2024 [154], że: *„Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi, co znacząco zaburza jakość życia i funkcjonowanie pacjentów. Przekłada się to na wysoki odsetek zaburzeń lękowych oraz poczucie*



zagrożenia w związku z chorobą. Dużą nadzieję dają nowe leki, które już zostały zarejestrowane lub są w procesie rejestracji. Lepsza kontrola choroby może znacząco obniżyć koszty pośrednie związane z chorobą i przede wszystkim poprawić warunki życia pacjentów w wymiarze osobistym, a także społecznym. Niewątpliwie miastenia jest chorobą, która zmienia całkowicie życie pacjentów, co wymaga propagowania wiedzy na jej temat w szerokich kręgach społecznych” [154].

- **prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk** (kierownik Kliniki Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, European Reference Network Neuromuscular Diseases) odnosi się do aktualnej polskiej sytuacji refundacyjnej: „Naprzeciw ich potrzebom wychodzi częściowo refundacja apteczna mykofenolanu mofetylu oraz nowy program lekowy leczenia miastonii B.157, w którym opisano szczegółowo warunki dostępności do leczenia rytuksymabem i efgartigimodem, na razie dla najcięższej chorujących pacjentów. **Nie zaspokaja to wszystkich najpilniejszych potrzeb, niezbędne jest udostępnienie pacjentom z miastenią jeszcze szerszej gamy nowoczesnych leków zarejestrowanych w tym wskazaniu**” [154].

A zatem, długotrwałe (a nawet dożywotnie) stosowanie kortykosteroidów u pacjentów z MG powoduje poważne zdarzenia niepożądane tj.: **nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaćma i jaskra, osteoporoza (załamania) czy zaburzenia neuropsychiatryczne** [53]. Ograniczenie przewlekłego stosowania GKS poprzez zastosowanie celowanych terapii (np. rawulizumabem) będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawione dane polskie dla 2019 r. dotyczące utraty zdrowia wynikającej z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością związaną z MG (klasyfikowaną jako inne zaburzenia neurologiczne) [149].

**Tabela 19. Utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością w klasyfikacji „inne zaburzenia neurologiczne”. Dane dla 2019 roku [149]**

| Obciążenie chorobą                                    |           | Współczynnik na 100 tys.       |
|-------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|
| Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY                  | Ogółem    | 21 877,0 (17 390,4 – 27 135,7) |
|                                                       | Kobiety   | 9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9)   |
|                                                       | Mężczyźni | 12 047,2 (9 507,0 – 15 050,9)  |
| Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL | Ogółem    | 11 235,9 (9 588,9 – 13 130,2)  |
|                                                       | Kobiety   | 4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2)    |
|                                                       | Mężczyźni | 6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7)    |

Ogólna śmiertelność u polskich pacjentów chorych na MG w latach 2013–2018 wynosiła 3,1–3,5% rocznie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Średnia długość życia nie była krótsza niż w populacji ogólnej. Natomiast wysoka śmiertelność została zaobserwowana u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii, znajdując się w przedziale 17,2–22%. Wysoką śmiertelność notują się również u pacjentów w przełomie miastenicznym, wynoszącą ≤10% [77].

Śmiertelność związana z miastenią w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat uległa znacznemu zmniejszeniu, jednak jest to nadal choroba, która istotnie wpływa na jakość życia pacjenta oraz jego bliskich, a także generuje koszty dla chorego oraz systemu ochrony zdrowia [154].

#### Obciążenie społeczne

Chorowanie na rzadkie schorzenie jakim jest *miastenia gravis*, zmusza pacjentów do dostosowania życia codziennego jak mycie się, ubieranie lub wykonywaniem czynności opiekuńczych do nieprzewidywalnych skutków tej choroby. Często pacjenci muszą dokształcać się w tym zakresie bez wsparcia profesjonalistów. Chorzy w konsekwencji czują się samotni, odizolowani oraz odczuwają brak poczucia wsparcia ze strony systemu opieki zdrowotnej oraz społeczności. Jednym z ważniejszych wymienianych czynników na odczuwanie szczęścia przez



chorych jest uznanie miastenii za ważną chorobę. Dodatkowo 50% pacjentów zwraca uwagę na to, że ich najbliższe otoczenie niedowierza wpływu miastenii na ich codzienne życie [155].

W 2023 r. powstał również raport z badania „Zdrowotne i psychospołeczne aspekty życia osób z miastenią” (Sobierajski 2023 [138]), wydany w oparciu o polskie badania socjomedyczne, których głównym celem było poznanie zdrowotnych i psychospołecznych aspektów życia osób z miastenią. W badaniu wzięło udział 321 dorosłych z miastenią, z czego 89,7% stanowiły kobiety oraz zdecydowana większość badanych osób (88,5%) została zdiagnozowana przed 50 r.ż. Jak wynika z raportu Sobierajski 2023 u ponad połowy przypadków (57,3%) diagnoza miastenii stawiana jest najczęściej po długim poszukiwaniu przyczyny przedstawianych przez pacjenta objawów. Ponad połowa badanych (55,7%) zadeklarowała, że ograniczenie sprawności wywołane miastenią jest w dużym i bardzo dużym stopniu dokuczliwe w życiu codziennym, z kolei 2/3 respondentów (63,9%) zadeklarowało, że poczucie stałego zmęczenia wywołane miastenią jest w dużym i bardzo dużym stopniu dokuczliwe w życiu codziennym. W doświadczeniu ankietowanych osób miastenia znacząco rzutuje na ich codzienne funkcjonowanie, aż 80,4% z nich diametralnie zmieniła życie, rodzi obawy o przyszłość i uzależnienie od innych (81,7%). Rentę w związku z chorobą otrzymuje 42,7% ogółu badanych [138].

Ponad 25% spośród uczestników badania, którzy byli leczeni sterydami zgłaszało silne i utrzymujące się działania niepożądane leków z tej grupy, a około 30% uważało, że leczenie to miało duży bardzo duży wpływ na poczucie samoakceptacji i zdrowie psychiczne. Ponad połowa badanych (54,8%) zadeklarowała, że terapia, którą stosują nie spełnia ich oczekiwań i czeka na bardziej skuteczne leki [138].

Według prof. Anny Kostery-Pruszczyk raport Sobierajski 2023: „pokazuje najważniejsze obszary codziennego funkcjonowania, obciążenie związane z chorobą. Zwraca uwagę na działania niepożądane stosowanego leczenia dotyczące nie tylko sfery somatycznej, ale rzutujące istotnie na samoakceptację i zdrowie psychiczne. Liczne są obawy ludzi chorujących na miastenię od wielu lat, w tym dotyczące utrzymania samodzielności. Raport wskazuje na liczne niezaspokojone potrzeby chorych na miastenię, zarówno w odniesieniu do opieki medycznej, jak i wsparcia psychologicznego, środowiskowego, społecznego i edukacyjnego.” [138].

#### 2.6.5. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Ostatnie lata przyniosły istotny postęp w leczeniu miastenii, jednak – jak wynika z artykułu „Program lekowy leczenia miastenii – szanse i bariery” opublikowanego przez Kurier Medyczny [94] **dostęp do nowoczesnych terapii biologicznych wciąż pozostaje ograniczony**. Wprowadzony w kwietniu 2024 roku program lekowy B.157 umożliwia leczenie pacjentów z lekooporną postacią miastenii, jednak obejmuje on zaledwie około 5% z 9,5 tysiąca chorych w Polsce [94]. **W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.157 wyniosła łącznie zaledwie 16 osób. Natomiast do października 2025 r. w programie uczestniczyło 92 pacjentów** [14].

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk w swojej opinii przekazanej Agencji przy ocenie wniosku refundacyjnego dla Rystiggo® (październik 2025 r.) wskazała na **wciąż małą dostępność leczenia w programie lekowym B.157 dla dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK** [14].

Główną barierą w dostępie do leczenia jest kryterium zaostrzenia choroby w ciągu ostatniego roku, wymagające hospitalizacji oraz zastosowania immunoglobulin dożylnych lub plazmaferezy. Jak podkreśla dr n. med. Małgorzata Bilińska z Kliniki Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, wielu pacjentów z ciężką, ale stabilną postacią choroby nie spełnia tego warunku, mimo że ich stan nie poprawia się mimo wieloletniego, adekwatnego leczenia. Są to osoby z tzw. lekooporną miastenią, które, jeśli nie zostaną zakwalifikowane do program, pozostaną w stanie stabilnie nienajlepiej lub ich stan ulegnie pogorszeniu [94].

Problemy organizacyjne, takie jak opóźnienia w podpisywaniu umów z NFZ czy brak doświadczenia w leczeniu miastenii w niektórych placówkach, dodatkowo ograniczają dostępność terapii. Szpitale obawiają się także kosztów leczenia, które muszą początkowo pokrywać z własnych środków. Kolejnym problemem jest brak



powszechnego stosowania narzędzi oceny stanu pacjenta, takich jak skala MG-ADL. Tylko 30% pacjentów zadeklarowało, że ich stan był oceniany w ten sposób. To może prowadzić do błędnej kwalifikacji i dalszego ograniczenia dostępu do leczenia [94].

Obecna konstrukcja programu nie uwzględnia złożoności przebiegu choroby i nie odpowiada na potrzeby znacznej części pacjentów. Wymaga to pilnej korekty - zarówno w zakresie złagodzenia kryteriów kwalifikacji, jak i zwiększenia dostępności leczenia w praktyce klinicznej. Nowoczesne terapie biologiczne dają szansę na poprawę jakości życia, ograniczenie liczby hospitalizacji i powrót do aktywności zawodowej i społecznej, jednak ich potencjał nie jest w pełni wykorzystywany [94, 112].

**Warto zaznaczyć, że w czerwcu 2025 roku do Ministerstwa Zdrowia została złożona petycja w sprawie zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia miastonii lekami efgartigimod oraz rawulizumab [112].** 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. W petycji podkreśla się, że obecne kryteria refundacyjne są nadmiernie restrykcyjne i obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Ponadto, wymagają spełnienia szeregu trudnych warunków punktowych i dokumentacyjnych, co wyklucza wielu chorych z dostępu do terapii, mimo że mogliby oni realnie skorzystać z leczenia zanim dojdzie do nieodwracalnych powikłań. Wskazano na potrzebę złagodzenia kryteriów kwalifikacji, rozszerzenia wskazań na pacjentów z umiarkowaną i przewlekłą postacią choroby oraz uproszczenia procedur, aby skrócić czas oczekiwania. W dokumencie zwrócono uwagę również, na potrzebę dostosowania zasad do praktyki międzynarodowej, gdzie leczenie efgartigimodem alfa i rawulizumabem jest dostępne dla szerszej grupy pacjentów [112].

Niezaspokojoną potrzebę medyczną w miastonii podkreślają kluczowi eksperci kliniczni specjaliści m.in. w dziedzinie neurologii i/lub chorób rzadkich, którzy współtworzyli raport „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce” (Kostera-Pruszczyk 2023) [77].

Kluczowym postulatem, zarówno lekarzy jak i pacjentów, jest m.in. rekomendacja dotycząca konieczności refundacji nowych, zarejestrowanych w UE leków biologicznych na miastenię: efgartigimodu (Vyvgart®), ekulizumabu (Soliris®) oraz ocenianej interwencji, czyli rawulizumab (Ultomiris®). Szczegóły dotyczące rekomendacji polskich ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. [77].

**Tabela 20. Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych z Raportu 2023 (Kostera-Pruszczyk 2023) [77]**

| Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                                          | Organizacja opieki nad chorym na miastenię ( <i>myasthenia gravis</i> , MG) w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość powinna realizować założenia kluczowych dokumentów, formułujących optymalizację opieki nad chorym w Polsce. Skala problemu wyrażona liczbą pacjentów i charakterystyką choroby zmusza do poprawy organizacji opieki poprzez stworzenie modelu skoordynowanej opieki, opartej na referencyjności współpracujących ze sobą podmiotów leczniczych.                                                             |
| 2.                                          | Na poziomie POZ konieczne jest zwiększanie zaangażowania lekarza rodzinnego w proces identyfikacji chorych na miastenię oraz kierowanie ich do poradni neurologicznej lub w przypadku nasilonych objawów, do oddziału neurologicznego. Na poziomie poradni chorób nerwowo-mięśniowych oraz ośrodków specjalizujących się w leczeniu miastonii powinna być prowadzona rozszerzona diagnostyka, szczególnie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, a także zapewniona opieka lub opracowany plan postępowania wobec chorych, u których leczenie pierwszego rzutu zawiodło |
| 3.                                          | Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii, takich jak: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

W przypadku miastonii polscy pacjenci oczekują na dostęp do szybkiej diagnostyki, refundację publiczną wszystkich zarejestrowanych leków oraz kompleksową opiekę medyczną [77].



- 91% organizacji pacjenckich wskazało na potrzebę wprowadzenia usprawnień i optymalizacji opieki, a szczególnie utworzenia ośrodków referencyjnych, modelu opieki koordynowanej oraz włączenia fizjoterapeutów i rehabilitantów.
- 83% organizacji pacjenckich wskazało na potrzeby w zakresie **poprawy dostępu do technologii lekowych**.
- 83% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy dostępu do diagnostyki, w tym w szczególności dostępu do badań genetycznych, ale również monitorowania postępu choroby.
- 71% organizacji pacjenckich zwraca uwagę na potrzebę zmian organizacyjnych w zakresie edukacji lekarzy, przyznawania świadczeń pacjentom, wsparcia dla rodziny i opiekunów, wsparcia w szkole, edukacji i wzroście dostępności do informacji czy utworzenia rejestru pacjentów.
- 69% organizacji pacjenckich podkreśliło występowanie innych potrzeb niż te związane z technologiami lekowymi, wyrobami medycznymi, diagnostyką czy optymalizacją opieki.
- 51% organizacji pacjenckich wskazało na **konieczność poprawy w dostępie do wyrobów medycznych, w tym wzrostu refundacji i zmiany kryteriów przyznawania wyrobów medycznych**.
- 22% organizacji pacjenckich dostrzega w ramach innych potrzeb konieczność usprawnienia systemu orzecznictwa o niepełnosprawności [77].

W tabeli poniżej przedstawiono perspektywę organizacji pacjenckich/pacjentów chorujących na MG – ich postulaty oraz komentarze [77].

Tabela 21. Komentarze i perspektywa organizacji pacjenckich/pacjentów chorujących na MG [77]

| Komentarze i perspektywa pacjentów/organizacji pacjentkach                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prezes Katarzyna Kozłowska,<br>Przewodnicząca Zarządu<br>Głównego,<br>Polskie Towarzystwo Chorób<br>Nerwowo-Mięśniowych | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deficyt wiedzy na temat samej jednostki chorobowej i sposobów jej diagnozowania (brak ścieżki diagnostycznej).</li> <li>▪ Brak szybkiego dostępu do lekarzy specjalistów, ośrodków neurologicznych, w których można uzyskać pomoc, aktualnych opcji terapeutycznych oraz badań klinicznych aktualnie prowadzonych w Polsce.</li> <li>▪ Intensyfikacja działań edukacyjnych w połączeniu z poszerzającym się spektrum opcji terapeutycznych pozwoliłaby na wczesną diagnostykę i indywidualizację procesu leczenia, co stworzy szansę osobom żyjącym z miastenią zachować lepszą sprawność i możliwość realizacji życiowych celów. Będzie to korzystne nie tylko dla pacjentów, ale też ich bliskich i całego społeczeństwa.</li> </ul> |
| Przedstawiciel Renata<br>Machaczek,<br>Polskie Stowarzyszenie<br>Chorych na Miastenię Gravis<br>„Gioconda”              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecnie leczenie miastonii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające, powoduje także wiele skutków ubocznych.</li> <li>▪ Leki celujące w istotę miastonii są dla chorych ratunkiem i nadzieją na lepszą jakość życia.</li> <li>▪ Potrzeby środowiska miastenniczego są w Polsce dalece niezaspokojone.</li> <li>▪ Wysokie koszty spowodowane specjalistycznym leczeniem (sterydy, immunosupresja), a także koszty ponoszone przez samych chorych (nie tylko samej miastonii, ale i chorób współistniejących), diagnostykę, opiekę oraz na zapewnienie lepszej jakości życia to wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce.</li> </ul>                                                                              |
| Prezes Stanisław Maćkowiak,<br>Krajowe Forum Orphan                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku miastonii polscy pacjenci oczekują na dostęp do szybkiej diagnostyki, refundację publiczną wszystkich zarejestrowanych leków oraz kompleksową opiekę medyczną</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



#### Komentarze i perspektywa pacjentów/organizacji pacjentkach

Prezes Anna Wolska,  
Stowarzyszenie Osób  
Dotkniętych Chorobami  
Nerwowo-Mięśniowymi  
„Kameleon”

- Przez społeczeństwo pacjenci z MG często odbierani są jako osoby leniwe lub będące pod wpływem alkoholu lub symulanci. Występuje brak wiedzy i zrozumienia ze strony społeczeństwa i lekarzy. Wszystko to wpływa na pojawienie się depresji i stanów lękowych znacznie pogarszających jakość życia i funkcjonowanie
- Występuje problem z dostępnością do diagnostyki i leczenia miastonii
- Jesteśmy zdeterminowani, żeby działać na rzecz poprawy organizacji opieki oraz dostępu do leczenia, zarówno objawowego, jak i do nowoczesnych metod terapeutycznych, korzystnie modyfikujących przebieg choroby. Ważne jest, żeby takie leczenie było dostępne dla najcięższej chorych osób, zanim dojdzie u nich do powstania nieodwracalnych ubytków neurologicznych. Duże nadzieje wiążemy z nowymi, celowanymi lekami biologicznymi, które uderzają w przyczynę choroby. Leki te powinny być refundowane dla pacjentów, którzy ich faktycznie potrzebują, ze względu na ciężkość chorowania na miastenię.

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

Podsumowując, 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 [112]. [REDACTED] 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.

## 2.7. Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie miastonii powinno być dobrane indywidualnie i zależeć od stanu klinicznego pacjenta [158]. Każdy chory wymaga indywidualnego podejścia [77, 149]. Nie ma dwóch identycznie chorujących na miastenię osób tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu, stąd miastenia nazywana jest „chorobą płatków śniegu” [77].

Aktualne postępowanie terapeutyczne MG przeszło fundamentalną zmianę, polegającą na przejściu od stosowania wyłącznie leczenia immunosupresyjnego o szerokim spektrum działania do łączenia ich z ukierunkowanymi i selektywnymi środkami immunologicznymi (jako tzw. terapia *add-on*). Leczenie jest obecnie bardziej spersonalizowane i kierowane aktywnością choroby, z celem szybkiej i skutecznej kontroli choroby [59].

Lekami stosowanymi w pierwszej kolejności są tzw. **inhibitory acetylocholinoesterazy** (AChE-I) [77, 158]. Są to leki podawane doustnie, działające objawowo. U części chorych taka forma terapii wystarcza do opanowania objawów miastonii [158]. W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu konieczne jest rozpoczęcie **leczenia immunosupresyjnego** (GKS: glikokortykosteroidy, NSIST: niesteroidowe leki immunosupresyjne). Jeżeli terapia nadal nie przynosi efektów i mamy do czynienia z bardzo dużym nasileniem objawów (np. przełomem miastenicznym) podawane są **dożylne immunoglobuliny** (IVIg) lub **plazmafereza**. Leczenie operacyjne (tymektomia) należy rozważyć, jeśli zostanie stwierdzona obecność przetrwałej grasicy lub grasiczaka [77].

Aktualny paradygmat leczenia miastonii jest jak system wielopoziomowy: fundamentem jest szybkie leczenie objawowe (AChE-I) oraz strategia długoterminowa (GKS w niskiej dawce, NSIST), natomiast w przypadku zaostrzeń (PLEX/IVIg) lub wysokiej aktywności choroby wykorzystuje się celowane, szybko działające leki biologiczne (inhibitory C5 i FcRn) jako precyzyjne wzmocnienie terapii. Ta strategia pozwala na szybsze osiągnięcie minimalnych objawów i redukcję obciążenia pacjenta długotrwałymi skutkami ubocznymi konwencjonalnej immunosupresji [59]. W poniższej tabeli zaprezentowano terapie stosowane w leczeniu miastonii.



Tabela 22. Terapie stosowane w leczeniu miastenii [77, 96, 15, 104, 146, 59]

| Terapie                                   | Zalecenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leczenie objawowe                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE-I): <ul style="list-style-type: none"> <li>bromek pirydostygminy, inaczej pirydostygmina</li> <li>chlorek ambenonium</li> <li>neostygmina</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| Leczenie immunosupresyjne                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikokortykosteroidy, GKS (np. prednizon)</li> <li>Niesteroidowe immunosupresyjne (NSIST): <ul style="list-style-type: none"> <li>azatiopryna (AZA)</li> <li>metotreksat (MTX)</li> <li>mykofenolan mofetylu (MMF)</li> <li>cyklosporyna A (CsA)</li> <li>cyklofosfamid</li> <li>takrolimus (TAC)</li> </ul> </li> <li>Rytuksymab (przeciwciało monoklonalne CD20)</li> </ul> |
| Nowoczesne leki biologiczne               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory białka C5 dopełniacza: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rawulizumab</li> <li>Ekulizumab</li> <li>Zilukoplan</li> </ul> </li> <li>Inhibitory receptora FcRn: <ul style="list-style-type: none"> <li>Efgartigimod alfa</li> <li>Rozanoliksyzumab</li> </ul> </li> <li>Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego</li> </ul>                        |
| Krótkodziałające terapie immunomodulujące | <ul style="list-style-type: none"> <li>IVIg (dożylne podanie immunoglobuliny)</li> <li>Plazmafereza (PLEX) lub immunoadsorcja (IA)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Leczenie operacyjne                       | Tymektomia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dodatkowo                                 | Fizjoterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Czas wystąpienia efektu klinicznego każdej z terapii leczenia miastenii jest zróżnicowany (Tabela 18). W doborze odpowiedniej terapii dla pacjenta, znaczącą rolę obok nasilenia choroby odgrywa czas do wystąpienia efektu klinicznego [146].

Tabela 23. Czas wystąpienia efektu klinicznego dla niektórych z terapii MG [146]

| Terapie                                   |                         | Czas do wystąpienia efektu* | Czas do maksymalnego efektu* |
|-------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Leczenie objawowe                         | Pirydostygmina          | 10 do 15 minut              | 2 godziny                    |
| Leczenie immunosupresyjne                 | Prednizon               | 2 do 3 tygodni              | 5 do 6 miesięcy              |
|                                           | Azatiopryna             | ~12 miesięcy                | 1 do 2 lat                   |
|                                           | Mykofenolan mofetylu    | 6 do 12 miesięcy            | 1 do 2 lat                   |
|                                           | Cyklosporyna A          | ~ 6 miesięcy                | ~7 miesięcy                  |
|                                           | Takrolimus              | ~ 6 miesięcy                | ~12 miesięcy                 |
| Nowoczesne leki biologiczne               | Efgartigimod alfa       | 1 do 2 tygodni              | ~4 tygodnie                  |
|                                           | Rawulizumab             | 1 do 2 tygodni              | ~4 do 10 tygodni             |
|                                           | Rozanoliksyzumab        | 1 do 2 tygodni              | ~4 tygodnie                  |
| Krótkodziałające terapie immunomodulujące | Dożylne immunoglobuliny | 1 do 2 tygodni              | 1 do 3 tygodni               |
|                                           | Plazmafereza            | 1 do 7 dni                  | 1 do 3 tygodni               |
| Leczenie operacyjne                       | Tymektomia              | 1 do 10 lat                 | 1 do 10 lat                  |

\* Szacowane czasy są przybliżonymi wytycznymi opartymi na doświadczeniu klinicznym w miastenii.

Celem terapii w miastenii jest poprawa sprawności u pacjentów objawowych, przy minimalizacji skutków ubocznych. Miastenia jest chorobą przewlekłą [146] i około połowa pacjentów może osiągnąć trwałą remisję



objawów i pełną sprawność funkcjonalną [146, 117]. Natomiast u pozostałych pacjentów miastenia będzie chorobą na całe życie [117].

### 2.7.1. Przegląd wytycznych klinicznych

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

- EAN (*European Academy of Neurology*) [40],
- EFNA (*European Federation of Neurological Societies*) [52],
- GIN (*Guidelines International Network*) [62],
- ABN (*Association of British Neurologists*) [3],
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) [135],
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*) [74],
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*) [101],
- AAN (*American Academy of Neurology*) [1],
- AANEM (*American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*) [2],
- PNS (*Peripheral Nerve Society*) [113],
- TripDataBase (*Turning Research into Practice*) [145],
- NZGG (*New Zealand Guidelines Group*) [100],
- PTN (*Polskie Towarzystwo Neurologiczne*) [121],
- PTChNM (*Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych*) [120],
- Pubmed [122] – przeszukiwanie z ostatnich 3 lat, 2023-2025,
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (2022 r.), w niniejszym opracowaniu uwzględniono najbardziej aktualne polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych w zakresie zalecanych metod leczenia miastении, opublikowane w latach 2023-2025, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu).

Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 31.10.2025 r., natomiast aktualizację wyszukiwania, w odpowiedzi na MW przeprowadzono dnia 14.05.2026 r.

#### 2.7.1.1. Praktyka kliniczna w Polsce

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 31.10.2025 r. zidentyfikowano:

- Raport polskich klinicystów z 2023 r. „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce” (*Kostera-Pruszczyk 2023*) [77], w którym przedstawiono m.in. rozdział „**Wytyczne terapeutyczne w miastении**”,
- **Wytyczne w zakresie leczenia krwią** i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi (WIM 2020 [156]), w których przedstawiono zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastении.



Na etapie aktualizacji wyszukiwania w odpowiedzi na MW nie odnaleziono nowszych danych dotyczących praktyki klinicznej w Polsce, względem analizy złożonej w grudniu 2025 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 24. Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów z MG (Kostera-Pruszczyk 2023) [77]**

| Polskie zalecenia postępowania klinicznego (Kostera-Pruszczyk 2023) [77]  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leczenie objawowe – leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy</b> | <p>Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy.</p> <p>U dorosłych pacjentów lekiem pierwszego rzutu zwykle jest <b>bromek pirydostygminy (Mestinon®)</b> w dawce 3–5 × 60 mg dziennie. Jeśli objawy MG są satysfakcjonująco kontrolowane bromkiem pirydostygminy w dawce 240–300 mg dziennie, nie ma konieczności włączania leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>U niewielkiego odsetka pacjentów w momencie nasilenia się objawów cholinergiczych po bromku pirydostygminy, preferowanym lekiem objawowym jest <b>chlorek ambenonium (Mytelase)</b> w tabletkach po 10 mg.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Leczenie immunosupresyjne w I linii</b>                                | <p><u>Wskazanie do leczenia immunosupresyjnego I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu.</li> <li>W przełomie miastenicznym lub zagrożenia przełomem miastenicznym – wystąpienie stanu bezpośredniego zagrożenia życia jest wskazaniem do wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego.</li> <li>Utrzymywanie się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia pomimo leczenia (osoby dorosłe) dawką 4–5 tabl./dz. leku antycholinesterazowego.</li> </ul> <p><u>Rekomendowane leczenie:</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru są <b>glikokortykosteroidy (GKS)</b>. Leczenie w warunkach ambulatoryjnych prowadzi się stopniowo zwiększając dawkę, zaczynając zwykle u osoby dorosłej od 15–20 mg prednizonu podawanego w jednorazowej dawce porannej, stopniowo zwiększanej do dawki skutecznej, zazwyczaj nie większej niż 1 mg/kg masy ciała. Leczenie GKS prowadzone jest zazwyczaj nie krócej niż 6–12 miesięcy, czasem niezbędne jest przez wiele lat, a nawet dożywotnio. Minimalna dawka skutecznie kontrolująca objawy ustalana jest indywidualnie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Leczenie immunosupresyjne w II linii</b>                               | <p><u>Wskazanie do leczenia immunosupresyjnego II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli GKS są przeciwwskazane, nie dają satysfakcjonującej poprawy albo próby zmniejszania ich dawki wiążą się z nawrotem objawów, rozważyć należy możliwość leczenia przewlekłego innymi niż GKS lekami immunosupresyjnymi. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość.</li> </ul> <p><u>Rekomendowane leczenie:</u></p> <p>Najczęściej lek immunosupresyjny podaje się w połączeniu z GKS w małej dawce. Monoterapia lekami immunosupresyjnymi innymi niż GKS jest uzasadniona, gdy pacjent ma bezwzględne przeciwwskazania do GKS lub nie wyraża zgody na leczenie GKS.</p> <p>Należy podkreślić, że inne niż GKS leki immunosupresyjne osiągają skuteczność dopiero po 6–12 miesiącach kuracji, a GKS pozwalają na uzyskanie poprawy znacznie wcześniej, zwykle już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Najczęściej stosuje się <b>azatioprynę</b>, zwykle jako terapia dodana do GKS. Dawka skuteczna wynosi 2–3 mg/kg mc., pełny efekt leczenia uzyskuje się po 6–12 miesiącach podawania leku, który następnie stosuje się przez wiele lat. Innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MG są <b>metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid i takrolimus</b>. Wybór leku powinien uwzględniać indywidualne wskazania i przeciwwskazania oraz plany życiowe (np. prokreację).</p> <p>Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastennii, takich jak: ekulizumab, <b>rawulizumab</b> i efgartigimod alfa oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.</p> |
| <b>Leczenie operacyjne: tymektomia</b>                                    | <p>Tymektomia, czyli usunięcie grasicy, jest historycznie pierwszym zabiegiem, który można uznać za leczenie przyczynowe MG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecnie tymektomia zalecana jest u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania. Rekomenduje się, aby operację wykonywać w oddziałach chirurgii mających doświadczenie w leczeniu MG.</li> <li>U pacjentów z podejrzeniem grasiczaka (tzn. z onkologicznym wskazaniem do tymektomii), którzy mają duże nasilenie objawów MG przed operacją, konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



| Polskie zalecenia postępowania klinicznego (Kostera-Pruszczyk 2023) [77]        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>W miastonii bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIg.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego</b> | <p>Przełom miasteniczny (PM) jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Chory w PM wymaga hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie.</p> <p>Zarówno w przełomie miastenicznym, jak i stanie zagrażającego przełomu miastenicznego (zPM) konieczne jest także leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIg. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIg w dawce 2 g/kg mc. na kurację. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIg, ponadto poprawa może pojawiać się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIg. Poprawa po cyklu PE lub IVIg utrzymuje się zazwyczaj przez 4–5 tygodni. W leczeniu PM lub zPM wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIg. Równocześnie rozpoczyna się lub eskaluje leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS w celu uzyskania odległej poprawy i zmniejszenia ryzyka ponownego PM.</p> |
| <b>Szczepienia</b>                                                              | <p>Infekcje mogą powodować pogorszenie stanu chorego na MG. Dlatego zapobieganie infekcjom jest jednym z ważnych elementów opieki przewlekłej. Chorzy na MG powinni być szczepieni szczepionkami uwzględnionymi w programie szczepień obowiązkowych. Ponadto zaleca się sezonowe szczepienie przeciw grypie oraz inne szczepienia wynikające z bieżącej sytuacji epidemiologicznej, np. szczepienie przeciw COVID-19. Należy pamiętać, że u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych atenuowanych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

W Polsce w leczeniu miastonii dostępne są obecnie leki o działaniu objawowym, leki immunosupresyjne, terapie o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczenie operacyjne. W przypadku pogorszenia (PM, zPM) stosowane są szybko działające terapie immunomodulacyjne – dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich (IVIg) oraz zabiegi wymiany osocza/plazmaferaza.

**Opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii, prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów [154].**

Polskie wytyczne rekomendują refundację publiczną zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii, takich jak: ekulizumab, **rawulizumab** i **efgartigimod alfa** oraz mykofenolan mofetylu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce [77].

Autorzy ww. wytycznych wskazują ponadto, że **rawulizumab dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z przeciwciałami anty-AChR bez uciążliwych działań niepożądanych** często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia. **Leczenie rawulizumabem** charakteryzuje się przewidywalnym i **korzystnym schematem dawkowania**. Lek podawany jest w infuzji dożylniej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu toku [77].

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



Tabela 25. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych (WIM 2020) [156]

| Wytyczne (rok)<br>[Referencja]                     | Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastonii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wytyczne w zakresie leczenia krwi (WIM 2020) [156] | <p>Zaleca się stosowanie IVIg w leczeniu kryzy miastenicznej i w celu uzyskania poprawy w miastonii o ciężkim przebiegu – siła dowodu 1A.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawowy objaw miastonii – zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej – jest spowodowany przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi acetylocholinyl lub, w mniejszej liczbie przypadków, przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej.</li> <li>Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie skuteczności i tolerancji IVIg oraz leczniczej wymiany osocza opublikowali Gajdos i wsp., stwierdzając podobny wpływ tych metod terapeutycznych na poprawę stanu zdrowia chorych. Inne badania – kliniczne kontrolowane i z randomizacją – udokumentowały poprawę w zakresie osłabienia mięśni. Badania w sumie objęły 338 chorych. Zaobserwowano istotną poprawę siły mięśniowej w punktacji MMS (ang. <i>Myasthenic Muscular Score</i>), głównie u chorych z ciężką postacią miastonii.</li> <li>Aktualne zalecenia opracowane przez <i>European Federation of Neurological Societies</i> (EFNS) i dwa aktualne przeglądy Cochrane konkludują, że <b>immunoglobuliny dożylnie (IVIg) są zalecane w krótkookresowym leczeniu ostrych oraz ciężkich przypadków miastonii</b>.</li> <li>Skuteczność IVIg jest podobna do skuteczności wymiany osocza.</li> <li>Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin są także stosowane w przygotowaniu chorego do tymektomii. Brakuje jednak kontrolowanych badań potwierdzających to postępowanie.</li> </ul> |

Najczęściej stosowaną terapią ratunkową wśród pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu uogólnionej miastonii jest zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg), których ciągła dostępność dla polskich pacjentów jest niepewna, ze względu na ich deficytowy charakter. Pacjenci mają dostęp do terapii ludzkimi immunoglobulinami dożylnymi i podskórnymi w ramach trzech programów lekowych (B.17.; B.62.; B.67.), ale wg konsultanta krajowego w dz. immunologii klinicznej faktycznie dostęp ten jest ograniczony ze względu na niedobory immunoglobulin na rynku polskim. Zmusza to lekarzy do stosowania nieoptymalnych terapii u tych pacjentów, którzy mają jakąkolwiek alternatywę. Otrzymują inny lek lub mniejsze dawki, po to, żeby zaoszczędzić immunoglobuliny dla tych pacjentów, dla których ich podanie jest warunkiem przeżycia [129].

Ponadto, co roku systematycznie wzrasta zapotrzebowanie na terapie oparte na ludzkim osoczu, które zgodnie z najnowszymi szacunkami może w kolejnych latach rosnać w tempie dwucyfrowym (dotychczas ok. 9% rocznie). Mimo to w Polsce według danych Narodowego Centrum Krwi spada poziom wykorzystania osocza pozyskiwanego od honorowych dawców krwi. Nie powstała bowiem fabryka frakcjonowania osocza, nie wprowadzono żadnego systemu pozyskiwania i magazynowania tego cennego produktu ani racjonalnego zarządzania nim. A co za tym idzie, na rynku polskim zaczyna brakować leków wytwarzanych z osocza, takich jak np. immunoglobuliny [81].

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



### 2.7.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne

Przeanalizowano treść zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią. Odnaleziono (do dn. 31.10.2025 r.) i włączono do przeglądu najbardziej aktualne wytyczne/zalecenia praktyki kliniczne z ostatnich 3 lat (2023-2025):

W ramach pierwotnej wersji złożonej w grudniu 2025 r. zidentyfikowano następujące dokumenty:

- Hiszpańskie wytyczne z 2025 r. (*Spanish Society of Neurology 2025*) [32],
- Brytyjskie wytyczne dotyczące leczenia miastonii z 2025 r. (*Jacob 2025* [72]),
- Nordyckie wytyczne dotyczące leczenia miastonii z 2024 r. (*Gilhus 2024* [61]),
- Belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024 (*De Bleecker 2024* [34]),
- Niemcy (zalecenia ekspertów: GNS 2023/2024 [151],
- Niemieckie wytyczne AWMF z 2024 r. (ang. *Association of the Scientific Medical Societies in Germany*, niem. *Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* [15]).

Odnaleziono również europejskie wytyczne EFNS z 2010 r. (ang. *European Federation of Neurological Societies*, EFNS 2010) [41] oraz EFNS/ENS z 2014 r. [42], jednak ze względu na rok ich publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszym dokumencie. W toku wyszukiwania odnaleziono również komunikat prasowy z 2025 roku *American Academy of Neurology* [10], jednak ze względu na niską jakość danych zrezygnowano z jego uwzględnienia w analizie. Dodatkowo, odnaleziono amerykańskie wytyczne ICGMMG 2016 [132] wraz z ich aktualizacją w 2020 r. [96], wytyczne organizacji NORD z 2022 r. [104] oraz japońskie wytyczne z tego samego roku [95]. Wszystkie trzy dokumenty zostały przedstawione w załączniku 9. Należy podkreślić, iż ogólne zalecenia praktyki klinicznej uwzględnione w ww. wytycznych są spójne z aktualnymi wytycznymi opisanymi poniżej.

W ramach aktualizacji przeglądu wytycznych, przeprowadzonej w dniu 14.05.2026 r., w odpowiedzi na MW zidentyfikowano **6 dodatkowych wytycznych praktyki klinicznej**: wytyczne *Delphi Consensus* z 2026 roku [162], włoskie z 2026 roku [163], portugalskie z 2026 roku (PNS 2026) [164], wytyczne opracowane przez specjalistów z Arabii Saudyjskiej w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych i medycyny elektrodiagnostycznej oraz ekspertów neuromięśniowych z regionu Zatoki Perskiej z 2025 roku (SANEM 2025) [165], wytyczne izraelskie (NGI 2025) z 2025 roku [166] oraz greckie z 2025 roku (HNS 2025) [167]. Należy podkreślić, iż ogólne zalecenia praktyki klinicznej przedstawione w niniejszych wytycznych pozostają w wysokim stopniu spójne z aktualnymi rekomendacjami opisanymi poniżej. Pomimo pewnych różnic w zakresie szczegółowych zapisów lub poziomu szczegółowości zaleceń, kierunek postępowania terapeutycznego, hierarchia stosowanych interwencji oraz podejście do zarządzania chorobą są zasadniczo zgodne, co potwierdza ich komplementarny charakter i wzajemną zgodność. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 9.5.



Tabela 26. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), z uwzględnieniem wytycznych

| Organizacja, rok [Referencja]                                 | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spanish Society of Neurology 2025 (Cort'es-Vicente 2025) [32] | <ul style="list-style-type: none"><li>Leczenie uogólnionej miastonii z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (gMG AChR-Ab+) według hiszpańskich wytycznych z 2025 roku opiera się na stopniowym podejściu terapeutycznym, którego celem jest osiągnięcie remisji lub minimalnej ekspresji objawów.</li><li>Leczenie rozpoczyna się od terapii objawowej z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, głównie <b>pirydostygminy</b>. W przypadku braku kontroli objawów dodaje się kortykosteroidy (<b>prednizon</b>), a następnie niesterydowe leki immunosupresyjne, takie jak <b>azatiopryna</b>, <b>mykofenolan mofetylu</b>, <b>cyklosporyna</b> lub <b>takrolimus</b>.</li><li>W sytuacjach kryzysowych stosuje się <b>immunoglobuliny IV</b> lub wymianę osocza. U pacjentów z grasiczakiem zaleca się tymektomię, a u młodszych pacjentów bez grasiczaka może być rozważana jako opcja terapeutyczna.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                               | <div><div><p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe, rekomendowane są nowoczesne terapie celowane: efgartigimod alfa oraz <b>rawulizumab</b>.</p><p>Rawulizumab jest refundowany w Hiszpanii dla pacjentów z gMG AChR+ klasą II-IV, z wynikiem <math>\geq 6</math> w skali MG-ADL i niekontrolowaną glikemią po leczeniu pirydostygminą i kortykosteroidami oraz co najmniej dwoma konwencjonalnymi terapiami immunosupresyjnymi.</p><p><b>W pewnych sytuacjach, takich jak konieczność szybkiej odpowiedzi na leczenie (pacjenci z gMG III-IV) i/lub pacjenci, u których leki immunosupresyjne nie są odpowiednie (np. pacjenci z rakiem, chorobą nerek, chorobą wątroby), można rozważyć zastosowanie rawulizumabu w skojarzeniu z prednizonem jako pierwszej opcji leczenia.</b></p><p>(Uwaga: Zalecenie wydane przez grupę ekspertów. Wskazanie nie jest uwzględnione w zatwierdzonej ChPL)</p><p>W przypadkach ultraopornych rozważa się <b>rytuksymab</b> lub <b>cyklofosfamid</b>, choć ich stosowanie wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych.</p></div><div><p><b>Wykres 2. Algorytm leczenia uogólnionej miastonii gMG AChR+ [32]</b></p><pre>graph TD     A[Pyridostigmine/Neostigmine] --&gt; B[Pyridostigmine]     A --&gt; C[Prednisone]     B --&gt; D[Pyridostigmine]     B --&gt; E[Prednisone]     B --&gt; F[Azathioprine/Mycophenolate mofetil&lt;br/&gt;Cyclosporine/Tacrolimus]     C --&gt; D     C --&gt; E     C --&gt; F     D --&gt; G[Pyridostigmine]     D --&gt; H[Prednisone]     D --&gt; I[Azathioprine/Mycophenolate mofetil&lt;br/&gt;Cyclosporine/Tacrolimus]     D --&gt; J[Efgartigimod alfa]     D --&gt; K[Ravulizumab]     E --&gt; G     E --&gt; H     E --&gt; I     E --&gt; J     E --&gt; K     F --&gt; G     F --&gt; H     F --&gt; I     F --&gt; J     F --&gt; K     I --&gt; L[Pyridostigmine]     I --&gt; M[Prednisone]     I --&gt; N[Rituximab/cyclophosphamide]</pre><p>IVIG/TPE for the treatment of myasthenic crisis</p><p>Refractory patients</p></div></div> |



| Organizacja, rok [Referencja]                                                                     | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wykres 3. Algorytm leczenia uogólnionej miastonii [72]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Brytyjskie wytyczne dotyczące leczenia miastonii z 2025 r.</b></p> <p>(Jacob 2025 [72])</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku <b>wysokiej aktywności choroby</b> w przebiegu MG, leczenie powinno być intensywne, wieloetapowe i prowadzone przez zespół specjalistów.</li> <li>Początkowo stosuje się prednizolon codziennie, szybko eskalując dawkę do 30–60 mg/d, a następnie włącza się leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetyl, metotreksat, takrolimus). Jeśli objawy utrzymują się mimo leczenia co najmniej dwoma lekami, rozważa się terapie celowane. Wśród nich rawulizumab – inhibitor C5 – blokuje kaskadę dopełniacza, przynosząc szybką poprawę w gMG AChR-Ab+.</li> <li>Przed leczeniem wymagane jest szczepienie przeciw meningokokom lub antybiotykowa profilaktyka.</li> <li>Alternatywnie stosuje się blokery FcRn (efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab), które obniżają poziom IgG, ale nie mogą być stosowane równocześnie z IVIG.</li> <li>Nowoczesne leki immunomodulujące są przeznaczone dla pacjentów z miastenią oporną na leczenie, czyli z <b>wysoką aktywnością choroby</b>, nieodpowiadających na standardową terapię (sterydy + ≥2 leki immunosupresyjne) lub nietolerujących tych leków. Ich stosowanie wymaga decyzji zespołu specjalistycznego i obecnie odbywa się głównie w ramach programów wczesnego dostępu lub badań klinicznych.</li> <li>W przypadku zaostrzenia lub kryzysu miastenicznego konieczna jest hospitalizacja z intensywnym monitorowaniem funkcji oddechowej. Leczenie ratunkowe obejmuje dożylną immunoglobulinę (IVIg) lub plazmaferezę, a w razie pogorszenia – wdrożenie odpowiedniego wsparcia oddechowego.</li> </ul> | <p><b>Wykres 3. Algorytm leczenia uogólnionej miastonii [72]</b></p> <pre> graph TD     A[Clinical suspicion of Myasthenia Gravis] --&gt; B[Check AChR antibodies; if negative test MuSK antibodies<br/>If both negative test other antibodies using CBA<br/>Decremental response on RNS and prolonged jitter on neurophysiology helpful, especially if seronegative]     B --&gt; C[Thymus imaging]     C --&gt; D[AChR antibody positive<br/>LRP4/Seronegative]     C --&gt; E[MuSK antibody positive]     C --&gt; F[Thymectomy if:<br/>Thymoma (all)<br/>AChR-MG (&gt;50 yrs age; consider in 50-65 yrs)<br/>NOT recommended in MuSK-MG]          D --&gt; G[Pure ocular symptoms]     D --&gt; H[Generalised MG]     E --&gt; I[Start Pyridostigmine]     F --&gt; I          G --&gt; J[Start Pyridostigmine]     J --&gt; K[Symptoms well controlled with Pyridostigmine?]     K --&gt; L[Yes]     L --&gt; M[Maintain on Pyridostigmine and optimise dose]     K --&gt; N[No]     N --&gt; O[Consider orthoptics]     N --&gt; P[Any features of generalisation?]     P --&gt; Q[Yes]     Q --&gt; H     P --&gt; R[No]     R --&gt; S[Start Prednisolone protocol]          H --&gt; T[Start Pyridostigmine]     T --&gt; U[Symptoms well controlled with Pyridostigmine?]     U --&gt; V[Yes]     V --&gt; W[Maintain on Pyridostigmine and optimise dose]     U --&gt; X[No]     X --&gt; S          I --&gt; Y[Symptoms well controlled and tolerating Pyridostigmine?]     Y --&gt; Z[Yes]     Z --&gt; AA[Consider early use of Rituximab - 1000mg D1 and D14]     Z --&gt; AB[Features of impending myasthenic crisis?]     Y --&gt; AC[No]     AC --&gt; AD[Start Prednisolone protocol]     AD --&gt; AE[Symptomatic]     AE --&gt; AF[Features of impending myasthenic crisis?]     AE --&gt; AG[Well controlled]     AG --&gt; AH[Taper Prednisolone slowly to the lowest dose]     AF --&gt; AI[Yes]     AI --&gt; AJ[Admission to intensive care<br/>Start PLEX or IVIG<br/>Adjust dose of steroids<br/>Remove/treat any precipitating factors<br/>Pyridostigmine may increase secretions (can be withheld temporarily)]     AF --&gt; AK[No]     AK --&gt; AL[Start steroid sparing drugs (first line - AZA/MMF)]     AL --&gt; AM[Adequate disease control?]     AM --&gt; AN[Yes]     AN --&gt; AO[Reduce Prednisolone to the smallest dose; Consider reducing AZA/MMF after 2-3 years if in remission]     AM --&gt; AP[No]     AP --&gt; AQ[Consider steroid sparing therapies - CYC/TAC/MTX<br/>Rituximab may be used in AChR-MG<br/>Rituximab/PLEX/IVIg can be as options<br/>Pulse intravenous AChR-MG and MuSK-MG<br/>Complement inhibitors (AChR-MG)<br/>Consider re-starting to clinical trial<br/>Immunosuppressants not recommended if disease is not controlled]          AB --&gt; AR[Yes]     AR --&gt; AS[Admission to intensive care<br/>Start PLEX or IVIG<br/>Adjust dose of steroids<br/>Remove/treat any precipitating factors<br/>Pyridostigmine may increase secretions (can be withheld temporarily)]     AB --&gt; AT[No]     AT --&gt; AU[Start steroid sparing drugs (first line - AZA/MMF)]     AU --&gt; AV[Adequate disease control?]     AV --&gt; AW[Yes]     AW --&gt; AX[Reduce Prednisolone to the smallest dose; Consider reducing AZA/MMF after 2-3 years if in remission]     AV --&gt; AY[No]     AY --&gt; AZ[Consider steroid sparing therapies - CYC/TAC/MTX<br/>Rituximab may be used in AChR-MG<br/>Rituximab/PLEX/IVIg can be as options<br/>Pulse intravenous AChR-MG and MuSK-MG<br/>Complement inhibitors (AChR-MG)<br/>Consider re-starting to clinical trial<br/>Immunosuppressants not recommended if disease is not controlled]          AD --&gt; AD1[Well controlled]     AD1 --&gt; AD2[Taper Prednisolone slowly to the lowest dose]     AD --&gt; AD3[Symptomatic]     AD3 --&gt; AD4[Features of impending myasthenic crisis?]     AD4 --&gt; AD5[Yes]     AD5 --&gt; AD6[Admission to intensive care<br/>Start PLEX or IVIG<br/>Adjust dose of steroids<br/>Remove/treat any precipitating factors<br/>Pyridostigmine may increase secretions (can be withheld temporarily)]     AD4 --&gt; AD7[No]     AD7 --&gt; AD8[Start steroid sparing drugs (first line - AZA/MMF)]     AD8 --&gt; AD9[Adequate disease control?]     AD9 --&gt; AD10[Yes]     AD10 --&gt; AD11[Reduce Prednisolone to the smallest dose; Consider reducing AZA/MMF after 2-3 years if in remission]     AD9 --&gt; AD12[No]     AD12 --&gt; AD13[Consider steroid sparing therapies - CYC/TAC/MTX<br/>Rituximab may be used in AChR-MG<br/>Rituximab/PLEX/IVIg can be as options<br/>Pulse intravenous AChR-MG and MuSK-MG<br/>Complement inhibitors (AChR-MG)<br/>Consider re-starting to clinical trial<br/>Immunosuppressants not recommended if disease is not controlled]          AD12 --&gt; AD14[Consider steroid sparing therapies - CYC/TAC/MTX<br/>Rituximab may be used in AChR-MG<br/>Rituximab/PLEX/IVIg can be as options<br/>Pulse intravenous AChR-MG and MuSK-MG<br/>Complement inhibitors (AChR-MG)<br/>Consider re-starting to clinical trial<br/>Immunosuppressants not recommended if disease is not controlled]     </pre> <p>Recommended time points for regional MDT/specialist myasthenia centre referral (Specialist centre use only)</p> |



| Organizacja, rok [Referencja]                                                                      | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Nordyckie wytyczne dot. leczenia gMG</b><br/>(Gilhus 2024 [61])</p>                          | <p>W dokumencie <i>Gilhus 2024</i> przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia uogólnionej miastonii na podstawie dziesięciu nordyckich ekspertów oraz dwóch przedstawicieli pacjentów.</p> <p><u>Główne zalecenia obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy tj. bromku pirydostygminy (lek pierwszego wyboru) lub chlorku ambenonium (lek drugiego wyboru) w leczeniu objawowym. Terbutalinę i salbutamol można stosować jako środek wspomagający leczenie objawowe.</li> <li>Immunoterapię należy rozważyć u pacjentów, którzy pomimo optymalnego leczenia objawowego nie osiągnęli celów terapeutycznych. Leki stosowane w uogólnionej miastonii obejmują: azatioprynę (lek pierwszego wyboru), cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus i cyklofosfamid. Rytuksymab należy uznać za lek immunosupresyjny pierwszego rzutu w przypadku nowo rozpoznanej choroby jako alternatywę dla steroidów i azatiopryny. Rytuksymab należy także rozważyć w przypadku oporności na leczenie, pomimo słabszych dowodów na skuteczność, w porównaniu do danych dla nowo rozpoznanej choroby.</li> <li>Stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia oraz zasad refundacji. Ze względu na wysokie koszty, inhibitory dopełniacza (do których m.in. należy rawulizumab) oraz inhibitory FcRn są zalecane jedynie w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie immunosupresyjne.</li> <li>W ciągu 4 miesięcy od diagnozy, u pacjentów z uogólnioną MG z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin, w wieku poniżej 50 lat należy wykonać tymektomię.</li> </ul> <p>Wytyczne podkreślają, korzystną rolę aktywności fizycznej u pacjentów z miastenią. Pacjenci powinni korzystać z dobranych indywidualnie ćwiczeń pod okiem fizjoterapeuty.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Association of the Scientific Medical Societies in Germany 2024</b><br/>(AWMF 2024) [15]</p> | <p><b>Wytyczne medyczno-naukowe Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego z 2024 r. zalecają:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminy w leczeniu objawowym.</li> <li>Stosowanie doustnych GKS i/lub azatiopryny w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do zaawansowanych miastonii jako podstawowe środki immunoterapeutyczne (w dawce odpowiedniej do zaawansowania choroby, z uwzględnieniem chorób współistniejących, przeciwwskazań oraz działań niepożądanych), z uwzględnieniem konieczności możliwie szybkiego uzyskania kontroli choroby.</li> <li>Jako alternatywę dla azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie mykofenolan mofetylu. Dodatkowo, należy zastosować cyklosporynę A, takrolimus lub metotreksat w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji lub przeciwwskazań.</li> <li>Leczenie objawowe u pacjentów z (wysoką) aktywnością choroby<sup>Δ</sup>, w tym u pacjentów opornych, powinno być uzupełnione o następujące terapie modyfikujące przebieg, dobierane w sposób spersonalizowany (z uwzględnieniem statusu przeciwciał oraz aktywności choroby, np. przy użyciu skali (MG-ADL) lub QMG: <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pozytywnego (dodatniego) statusu AChR-Ab jako leczenie pierwszego wyboru należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) lub modulatory FcRn (efgartigimod alfa dożylnie lub podskórnie) ± tymektomię.</li> <li>W przypadku statusu LRP4-Ab-dodatniego lub statusu seronegatywnego można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn (efgartigimod alfa) ± tymektomię.</li> <li>W przypadku statusu AChR-Ab+, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego można rozważyć zastosowanie przeciwciała CD20 (rytuksymabu) ± tymektomię, można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby.</li> <li>Terapie biologiczne (inhibitory dopełniacza oraz modulatory FcRn) stanowią element standardowej strategii leczenia u pacjentów z aktywną chorobą, a nie wyłącznie leczenie ratunkowe.</li> </ul> </li> </ul> <p>IVIg i plazmafereza (PLEX/PE)/adsorpcja immunologiczna powinny służyć jako leki drugiego wyboru, w szczególności w zaostrzeniach choroby, kryzysie miastenicznym lub jako leczenie pomostowe. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi, bortezomib i cyklofosfamid. Na podstawie morfologii obrazu za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej lub rezonansu magnetycznego każdego pacjenta z MG należy ocenić pod kątem obecności grasiczaka. Jeśli istnieje podejrzenie grasiczaka, należy zastosować zabieg tymektomii. W zależności od wyników badań histopatologicznych konieczne są dalsze terapie, takie jak radioterapia i/lub chemioterapia.</p> |

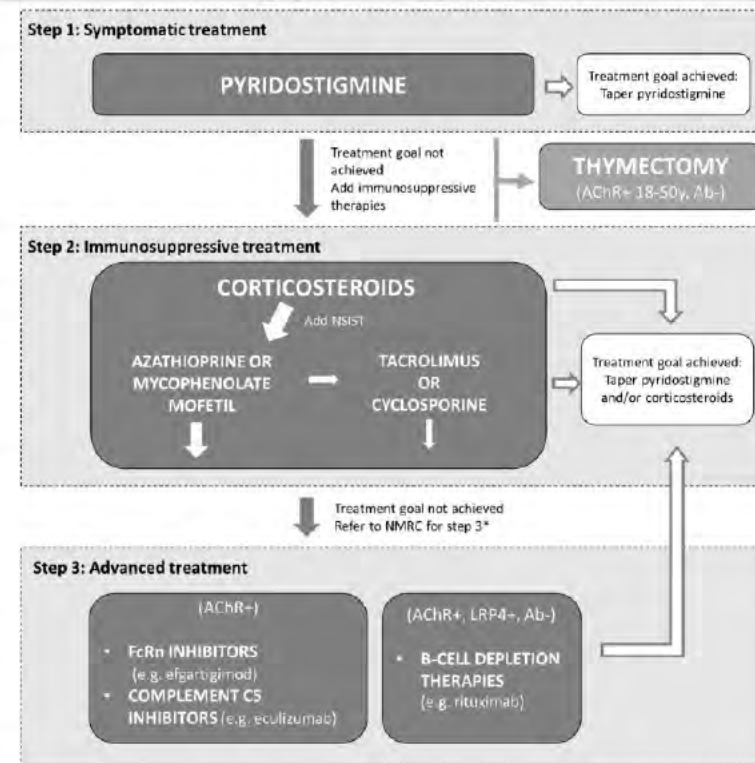


| Organizacja, rok<br>[Referencja]                                          | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--|--|--|-------------------------------|--|------------------|--|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Niemieckie<br>zalecenia<br>GNS 2023/2024<br>[151]                         | <p>Niniejsze niemieckie wytyczne zostały opracowane przez panel ekspertów, zawierający szereg zaleceń m.in. dla pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>W leczeniu objawowym miastonii należy stosować leki z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy/ cholinoesterazy AChE-I, głównie pirydostygminę. U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy.</li><li>U pacjentów z uogólnioną miastenią o łagodnej/umiarkowanej aktywności należy zastosować glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+ tymektomię) jako terapię pierwszego wyboru.</li><li>U pacjentów z <b>wysoką aktywnością choroby, w tym pacjentów opornych na leczenie jako leki pierwszego wyboru należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab) lub modulatory FcRn (efgartigimod alfa) ± tymektomię.</b></li><li>IVIg i plazmafereza (PLEX/PE)/ adsorpcja immunologiczna (IA) powinny służyć jako leki drugiego wyboru. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AHSCT), bortezomib i cyklofosfamid.</li><li>W przypadku zbliżającego się przełomu miastenicznego należy zapewnić pacjentowi leczenie na oddziale monitorującym lub oddziale intensywnej terapii posiadającym doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. W tej sytuacji należy zastosować IVIg lub PE/IA.</li><li>U pacjentów w wieku od 18 do 65 lat należy wykonać tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) w ciągu pierwszych dwóch lat od potwierdzenia rozpoznania.</li></ul> <p>Szczegółowy schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią przedstawiono na diagramie obok. Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</p> | <p><b>Wykres 4. Schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) [151]</b></p> <table><tr><th rowspan="4">Disease-modifying Therapy</th><th>Ocular</th><th colspan="4">Generalized</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">AChR-Ab positive<sup>a</sup></th><th colspan="2">MuSK-Ab positive</th></tr><tr><th></th><th>1. Choice</th><th>2. Choice</th><th>1. Choice</th><th>2. Choice</th></tr><tr><td>Mild/moderate disease activity/severity</td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Tymectomy<sup>c</sup></li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li><li>Tacrolimus</li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li></ul></td></tr><tr><td>High disease activity/severity<sup>a</sup> (incl. refractory to therapy)</td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Surgery</li></ul></td><td colspan="4">+/- Glucocorticoids and/or an additional treatment option for mild/moderate disease activity</td></tr><tr><td>Crisis</td><td></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>Complement inhibitors (eculizumab<sup>a</sup>, ravulizumab<sup>a</sup>)</li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li><li>Tymectomy<sup>a</sup></li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li></ul></td><td><ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul></td></tr><tr><td></td><td></td><td colspan="4"><ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>Steroid pulse therapy<sup>d</sup></li></ul></td></tr></table> <p><sup>a</sup> Complement inhibitors (eculizumab<sup>a</sup>, ravulizumab<sup>a</sup>)<br/><sup>b</sup> FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)<br/><sup>c</sup> CD20-antibodies (i.e. rituximab)<br/><sup>d</sup> AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></p> <p># Wysoka aktywność gMG (w tym pacjenci oporni na leczenie) można zdefiniować jako:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Umiarkowany/wysoki status wg skali MGFA (≥MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa nawracające ciężkie zaostrzenia/kryzysy miasteniczne z koniecznością interwencji terapeutycznej (IVIg, PE i IA) w ciągu 1 roku od rozpoznania, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LUB</li><li>Utrzymujące się objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie (≥MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/kryzys miasteniczny w ciągu ostatniego roku kalendarzowego, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego LUB</li><li>Utrzymujące się objawy istotne wpływające na codzienne funkcjonowanie, nawet o łagodnym/umiarkowanym przebiegu (≥MGFA IIa) utrzymujące się przez ponad przez ponad 2 lata, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i leczenia objawowego.</li></ul> <p>Kursywą zaprezentowano terapie pozarejestryjne (off-label)</p> | Disease-modifying Therapy                                                                                                                                       | Ocular                                                                                                                                                                                             | Generalized                                                                                                                                                                                                        |           |  |  |  | AChR-Ab positive <sup>a</sup> |  | MuSK-Ab positive |  |  | 1. Choice | 2. Choice | 1. Choice | 2. Choice | Mild/moderate disease activity/severity | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Tymectomy<sup>c</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li><li>Tacrolimus</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li></ul> | High disease activity/severity <sup>a</sup> (incl. refractory to therapy) | <ul style="list-style-type: none"><li>Surgery</li></ul> | +/- Glucocorticoids and/or an additional treatment option for mild/moderate disease activity |  |  |  | Crisis |  | <ul style="list-style-type: none"><li>Complement inhibitors (eculizumab<sup>a</sup>, ravulizumab<sup>a</sup>)</li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li><li>Tymectomy<sup>a</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul> |  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>Steroid pulse therapy<sup>d</sup></li></ul> |  |  |  |
|                                                                           | Disease-modifying Therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ocular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                 | Generalized                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | AChR-Ab positive <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 | MuSK-Ab positive                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1. Choice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 | 2. Choice                                                                                                                                                                                          | 1. Choice                                                                                                                                                                                                          | 2. Choice |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
| Mild/moderate disease activity/severity                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li><li>Tymectomy<sup>c</sup></li></ul>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Mycophenolate-Mofetil<sup>b</sup></li><li>Cyclosporin A</li><li>Methotrexate</li><li>Tacrolimus</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Glucocorticoids<sup>a</sup></li><li>and/or</li><li>Azathioprine</li></ul>                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
| High disease activity/severity <sup>a</sup> (incl. refractory to therapy) | <ul style="list-style-type: none"><li>Surgery</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | +/- Glucocorticoids and/or an additional treatment option for mild/moderate disease activity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
| Crisis                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>Complement inhibitors (eculizumab<sup>a</sup>, ravulizumab<sup>a</sup>)</li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li><li>Tymectomy<sup>a</sup></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>CD20-antibodies (i.e. rituximab)</li></ul>                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>FcRn-modulators (efgartigimod<sup>a</sup>)</li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>AHSCT, bortezomib, cyclophosphamid<sup>a</sup></li></ul> |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |
|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>IVIg<sup>d</sup></li><li>Plasmapheresis/Immunoadsorption</li><li>Steroid pulse therapy<sup>d</sup></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |           |  |  |  |                               |  |                  |  |  |           |           |           |           |                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                 |                                                                           |                                                         |                                                                                              |  |  |  |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                    |  |  |  |



| Organizacja, rok [Referencja]                                                      | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024</b><br/>(De Bleecker 2024 [34])</p> | <p>Belgijskie rekomendacje z 2024 roku zawierają zalecenia ekspertów dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Eksperti wyboru terapii dokonali w oparciu o poziom skuteczności dowodów, status rejestracji i refundacji leków w Belgii, powszechną codzienną praktykę oraz osobiste poglądy i doświadczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+) jako leczenie pierwszej linii zaleca się zastosowanie pirydostrygminy (step 1).</li> <li>Kolejnym krokiem (w przypadku braku osiągnięcia zakładanego efektu leczenia) jest dodanie leków immunosupresyjnych (GKS, a następnie niesteroidowe terapie immunosupresyjne). Jeśli objawy u tych pacjentów nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci kwalifikują się do leczenia (step 3) uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod alfa), inhibitorami dopełniacza C5 (np. eculizumab) lub terapią zmniejszającą liczbę limfocytów B (np. rytuksymab).</li> <li>W Belgii przepisywanie inhibitorów FcRn lub inhibitorów dopełniacza C5 jest ograniczone do neurologów współpracujących z ośrodkiem referencyjnym chorób nerwowo-mięśniowych. Wybór pomiędzy tymi terapiami w dużej mierze będzie zależał od chorób współistniejących chorego, czasu do osiągnięcia efektu oraz profilu działań niepożądanych leku. Dane porównawcze nie są jeszcze dostępne.</li> <li>Oceniana interwencja – rawulizumab jest lekiem zatwierdzonym przez Europejską Agencję Leków, natomiast nierefundowanym na terenie Belgii. Reakcja na leczenie oraz kwalifikowalność do leczenia zaawansowanej uogólnionej miastonii różni się w zależności od obecności grasiczaka, przeciwciał autoimmunologicznych związanych z miastenią, a także wieku chorego.</li> </ul> <p>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</p> |

Wykres 5. Leczenie dorosłych pacjentów z gMG (AChR-Ab+, LRP4+ oraz Ab-) [34]



^Wysoka) aktywność gMG (w tym pacjenci oporni na leczenie) można zdefiniować jako:

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

& Miastenia seronegatywna i przeciwciała przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) są traktowane jako miastenia AChR-Ab+



- (a) Sterydy nie są wskazane jako terapia długoterminowa (przy chorobie Cushinga, np. dla prednizolonu 7,5 mg/dzień); strategie unikające stosowania sterydów powinny być stosowane na wczesnym etapie leczenia.
- (b) Uwzględnienie wieku (zwykle 18-65 lat) i czasu trwania choroby (zwykle <5 lat); obowiązkowe w przypadku podejrzenia grasiczaka.
- (c) Stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) poza wskazaniami jest w Niemczech refundowane jako terapia drugiego wyboru.
- (d) Eculizumab jest wskazany w leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR). Rawulizumab i zilukoplan są dopuszczone jako dodatkowa terapia w tym schorzeniu.
- (e) Efgartigimod alfa jest zatwierdzony jako terapia uzupełniająca dla pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR).
- (f) Dożylna immunoglobulina (IVIG) podlega refundacji, gdy jest stosowana jako pozarejestrycyjne leczenie ciężkich zaostrzeń miastonii; podskórna immunoglobulina (ang. *subcutaneous Ig*, SCIG) może być stosowana zamiast dożylniej w wyjątkowych przypadkach, ale refundacja w Niemczech nie jest regulowana dla tego wskazania.
- (g) 'Cave': 'Steroid dip'.
- (h) Uzasadnione jako rozszerzony dostęp/ zastosowanie zgodne z przeznaczeniem.



**W najbardziej aktualnych dokumentach dotyczących praktyki klinicznej z 2024/2025 r. zalecane jest zastosowanie ocenianej interwencji – rawulizumabu (nowego, celowanego leku biologicznego; inhibitora dopełniacza C5) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów [REDAKTOWANE] w tym u pacjentów opornych na leczenie (wytyczne niemieckie: GNS 2023/2024) lub z ciężką miastenią nieodpowiadającą na standardowe leczenie immunosupresyjne (wytyczne hiszpańskie 2025, wytyczne brytyjskie 2025, wytyczne nordyckie 2024).**

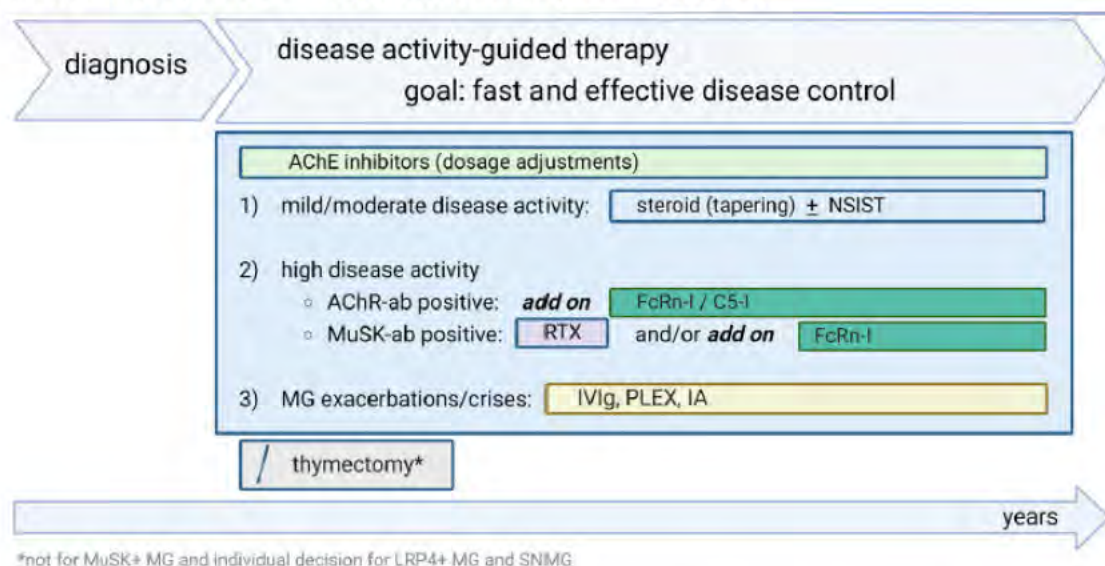
We wszystkich wyżej wymienionych rekomendacjach podkreśla się konieczność indywidualnego podejścia przy leczeniu pacjentów z miastenią (terapia powinna być dostosowana do każdego pacjenta). Wytyczne zalecają zastosowanie pirydostygminy jako leku pierwszego rzutu (hiszpańskie wytyczne 2025 [32], brytyjskie wytyczne 2025 [72], nordyckie wytyczne 2024 [61], belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024 [34], niemieckie zalecenia GNS 2023/2024 [151], wytyczne niemieckie AWMF 2024 [15]). Pirydostygmina jest jednym z najczęściej stosowanych inhibitorów cholinoesterazy. Leczenie to jednak najczęściej nie jest wystarczające, dlatego należy wprowadzić do terapii leki immunosupresyjne (GKS oraz niesteroidowe terapie immunosupresyjne), a także nowe, celowane terapie biologiczne tj.: ekulizumab, **rawulizumab**, efgartigimod alfa. Jako terapie ratunkowe (pomostowe) w przypadku wystąpienia pogorszenia, ostrego zaostrzenia (np. przełomu miastenicznego) rekomendowane jest zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) lub wymianę osocza/plazmaferezę. W rekomendacjach wskazuje się także na leczenie operacyjne (tymektomię), jako jedną z opcji leczenia gMG. Prezentowane zalecenia niemieckich ekspertów GNS 2023 [133] są spójne z niemieckimi wytycznymi AWMF z 2024 roku [15], co dodatkowo podkreśla ich zgodność i ujednolicenie podejścia w ramach krajowych standardów.

Warto w tym miejscu zauważyć, że wprowadzenie nowych terapii biologicznych do leczenia gMG, w tym inhibitorów dopełniacza C5 i inhibitorów FcRn doprowadziło do fundamentalnej zmiany w strategii leczenia miastennii (Gerischer 2025 [59]). Standardowe terapie, takie jak inhibitory acetylocholinoesterazy oraz terapie immunosupresyjne nadal pozostają kluczowe, nie zapewniają one jednak satysfakcjonującej poprawy u znaczącego odsetka pacjentów. Główny nacisk kładziony jest na nową erę leków, w tym zatwierdzone inhibitory dopełniacza C5 oraz inhibitory receptora FcRn, które umożliwiają wczesne zastosowanie ukierunkowanych metod leczenia, [REDAKTOWANE]

Proponowane jest stosowanie terapii immunosupresyjnych o szerokim spektrum działania w połączeniu z ukierunkowanymi i selektywnymi terapiami biologicznymi (tzw. terapia *add-on*) [59] w celu szybkiej i skutecznej kontroli choroby. Obecnie leczenie staje się bardziej spersonalizowane i powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, zgodnie ze strategią podobną do koncepcji „uderzaj mocno i wcześnie” (ang. *hit hard and early*). Rozważane jest włączenie inhibitorów C5 lub inhibitorów FcRn jako terapii *add-on* na wczesnym etapie choroby u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (dotyczy to zwłaszcza pacjentów AChR-Ab+). Leki biologiczne powinny być zatem stosowane jako wzmocnienie terapii, a nie zamiast standardowego leczenia.



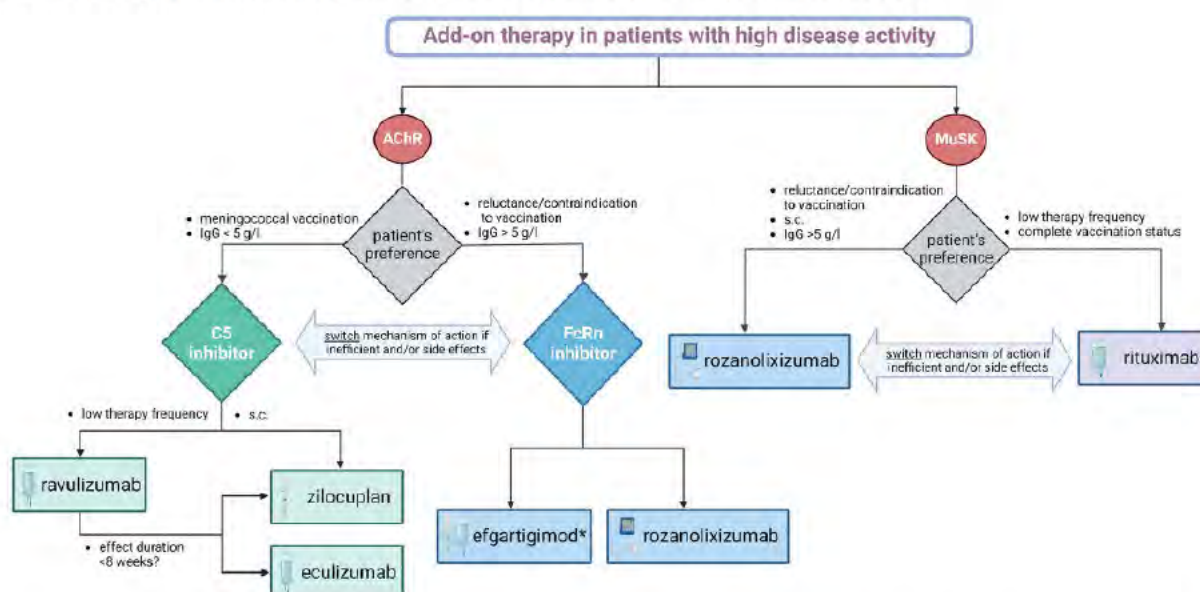
Rysunek 4. Ścieżka pacjenta z MG – nowy algorytm leczenia (Gerischer 2025) [59]



Prezentowany powyżej algorytm leczenia został oparty na doświadczeniu klinicznym autorów, zatwierdzeniach regulacyjnych leków w Europie oraz zaktualizowanych niemieckich wytycznych leczenia zespołów miastennicznych (GNS 2023). Należy podkreślić, że standardowe leczenie powinno być w dalszym ciągu utrzymywane, ponieważ terapie biologiczne są opcjami dodawanymi w celu zintensyfikowania leczenia.

W przypadku pacjentów AChR-Ab+ rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów C5 (rawulizumabu, eculizumabu, zilucoplan) lub inhibitorów FcRn (efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab). Wybór pomiędzy tymi dwiema klasami leków zależy od czynników klinicznych i preferencji pacjenta. Proponowana strategia zakłada, że w Europie w pierwszej kolejności stosuje się rawulizumab. Natomiast dla pacjentów MuSK-Ab+ proponowana strategia zakłada rozważenie rytuksymabu lub rozanoliksyzumabu [59]. Szczegółowe dane dotyczące algorytmu leczenia pacjentów z wysoką aktywnością choroby przedstawiono na poniższym diagramie.

Rysunek 5. Algorytm leczenia pacjentów z wysoką aktywnością choroby (Gerischer 2025) [59]



Analiza wytycznych i praktyk klinicznych pokazuje znaczące różnice w podejściu do leczenia miastennii pomiędzy Europą/Ameryką Północną, Japonią oraz krajami o niskich dochodach. W regionach zachodnich standardem jest rozpoczęcie terapii od leczenia objawowego z wykorzystaniem inhibitorów acetylocholinesterazy



(pirydostrymina), które zapewniają krótkotrwałą poprawę. Następnie włącza się glikokortykosteroidy (prednizon) jako podstawową metodę immunosupresji, a w przypadku potrzeby redukcji dawki steroidów lub braku odpowiedzi – immunosupresory takie jak azatiopryna czy mykofenolan mofetylu. Tymektomia jest zalecana wcześniej u pacjentów z AChR-Ab+ w wieku 18–50 lat. Immunomodulacja (IVIg, plazmafereza) stosowana jest głównie w zaostrzeniach lub kryzysach miastenicznych. **Nowoczesne terapie, takie jak inhibitory dopełniacza czy modulatory FcRn** są proponowane w leczeniu ciężkich, opornych postaci choroby, w tym [REDACTED] **lub oporności na standardowe leczenie**. W krajach o niskich dochodach wybór terapii determinowany jest kosztami i dostępnością. Nowo zatwierdzone metody leczenia są wykorzystywane w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty leków [131].



### 3. INTERWENCJA

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

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Ultomiris® (substancja czynna: rawulizumab, RAV) podawany drogą infuzji dożylną jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR) [46]. Zawarta substancja czynna – rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [46, 77].

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

Tabela 27. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) [46]

| Element informacji o produkcie leczniczym            | Wartość / opis składowej                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa <sup>1</sup>                          | Ultomiris®                                                                                                                                                                                                                          |
| Substancja czynna                                    | Rawulizumab                                                                                                                                                                                                                         |
| Postać, dawka i zawartość opakowania <sup>1</sup>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 300 mg, 1 fiolka</li> <li>koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 100 mg, 1 fiolka</li> </ul> |
| Wnioskowane wskazanie                                | Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR oraz [REDACTED], spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego                                                       |
| Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej      | Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”                                                                                                               |
| Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup> | Bezpłatnie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| Grupa limitowa                                       | Istniejąca grupa limitowa (1285.0, Rawulizumab)                                                                                                                                                                                     |

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris®; <sup>2</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [147] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

28 kwietnia 2022 r. Ultomiris® został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych do leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR) [55]. Trzy miesiące później, 21 lipca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ultomiris® w leczeniu gMG [47]. Ostatecznie, we wrześniu 2022 r. lek w ww. wskazaniu został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [46, 51].

Produkt leczniczy Ultomiris® (300 mg i 1100 mg) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych (grupa limitowa 1285.0, Rawulizumab): B.95 „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)”, B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)” oraz B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [105].

Obecnie terapia rawulizumabem w ramach programu lekowego B.157 jest refundowana w populacji dorosłych pacjentów (wiek 18 lat i powyżej) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*), seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR) z MG-ADL  $\geq 5$  pkt., u których objawy utrzymują się 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 [105].

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

Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultomiris® [46]

| Informacje                                                                                                | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna</b>                                                              | Ultomiris 300 mg/3 ml, 1100 mg/11 ml – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna</b>                                                               | L04J02; Leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Skład jakościowy i ilościowy</b>                                                                       | <p>Produkt leczniczy Ultomiris to postać rawulizumabu wytwarzanego w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese hamster ovary</i>, CHO) drogą rekombinacji DNA.</p> <p><u>Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (100 mg/ml).<br/>Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml.<br/>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól (4,6 mg na fiolkę o pojemności 3 ml), polisorbata 80 (1,5 mg na fiolkę).</p> <p><u>Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Każda fiolka o pojemności 11 ml zawiera 1100 mg rawulizumabu (100 mg/ml).<br/>Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml.<br/>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Sól (16,8 mg na fiolkę o pojemności 11 ml), polisorbata 80 (5,5 mg na fiolkę).</p> |
| <b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>                                                  | Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</b> | <p>Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.<br/>Produkt leczniczy Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml należy rozcieńczyć do końcowego stężenia 50 mg/ml. Lek należy przygotować w sposób określony w ChPL.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>                                                        | EU/1/19/1371/002<br>EU/1/19/1371/003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                             | Alexion Europe SAS ; 103-105, rue Anatole France<br>92300 Levallois-Perret, FRANCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>                                                      | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Przedłużenie pozwolenia</b>                                                                            | Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ostatnia aktualizacja na stronie EMA</b>                                                               | Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 22 października 2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Status leku sierociego (TAK/NIE)</b>                                                                   | NIE*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Status refundacyjny w Polsce</b>                                                                       | Lek refundowany w ramach w ramach programów lekowych: B.95: „Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)”, B.96: „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)” oraz B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”. Grupa limitowa 1285.0, Rawulizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

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



### 3.2. Mechanizm działania

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG<sub>2/4k</sub>, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. *membrane attack complex*, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [46].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Dawkowanie

Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD

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

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

Tabela 29. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [46]

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

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

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

Tabela 30. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem [46]

| Populacja                                        | Dożylna dawka nasycająca RAV w oparciu o masę ciała        | Czas podania pierwszej dożylnej dawki podtrzymującej RAV w oparciu o masę ciała |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci obecnie nieleczeni RAV lub ekulizumabem | Na początku leczenia                                       | 2 tygodnie po dożylnej dawce nasycającej rawulizumabu                           |
| Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem            | W porze przyjęcia następnej zaplanowanej dawki ekulizumabu | 2 tygodnie po dożylnej dawce nasycającej rawulizumabu                           |

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

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

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

Tabela 31. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg [46]

| Zakres masy ciała (kg)                         | Ostatnia dawka rawulizumabu (mg) | Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP | Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg |
|------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| od $\geq 40$ do $< 60$                         | 2400                             | 1200                                                 | 600                                                |
|                                                | 3000                             | 1500                                                 |                                                    |
| od $\geq 60$ do $< 100$                        | 2700                             | 1500                                                 | 600                                                |
|                                                | 3300                             | 1800                                                 |                                                    |
| $\geq 100$                                     | 3000                             | 1500                                                 | 600                                                |
|                                                | 3600                             | 1800                                                 |                                                    |
| Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu |                                  | W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP         | W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg         |



### Szczegółne grupy pacjentów

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

### Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylniej. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Po podaniu produktu leczniczego Ultomiris® należy przepłukać całą linię 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zgodnym z USP.

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

**Tabela 32. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® do sporządzania roztworu do infuzji [46]**

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

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



Tabela 33. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris® do sporządzania roztworu do infuzji [46]

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

<sup>a</sup> Masa ciała w czasie leczenia.; <sup>b</sup> Dobór uzupełniającej dawki rawulizumabu (Tabela 31).

### 3.5. Przeciwwskazania

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

### 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Identyfikowalność

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

#### Ciężkie zakażenie meningokokowe

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

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych



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

### **Szczepienia**

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

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

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

### **Inne zakażenia układowe**

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

### **Reakcje związane z infuzją**

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

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

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

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

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

**Zawartość sodu:** Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

**Zawartość polisorbatu 80:** Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 3 ml i 5,5 mg w każdej fiole 11 ml, co odpowiada 0,53 mg/kg lub mniej w maksymalnej dawce dla pacjentów dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 10 kg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne



### 3.7. Monitorowanie stosowanych technologii

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

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

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono 13.11.2025, natomiast jego aktualizacji, w odpowiedzi na MW – dokonano 14.05.2026 r., w serwisach internetowych agencji HTA wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano następujące źródła:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [11],
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [16],
- CDA-AMC (Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada; dawny CADTH) [22],
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [71] oraz G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) [58],
- HAS (Haute Autorité de Santé) [64],
- NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics) [98],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [102],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [110],
- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [119],
- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [133],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [136].

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

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania (w odpowiedzi na MW) zidentyfikowano dodatkowe informacje wskazujące, że według HAS rawulizumab był objęty mechanizmem wczesnego dostępu, którego autoryzacja została przedłużona w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią o przebiegu opornym, definiowaną jako brak odpowiedzi, nietolerancja lub brak możliwości zastosowania dostępnych terapii, u chorych z obecnością przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl [161]. Dodatkowo, w ocenie NCPE podkreślono konieczność przeprowadzenia pełnej analizy technologii medycznej (HTA) w celu kompleksowej oceny skuteczności klinicznej oraz opłacalności kosztowej rawulizumabu w porównaniu z aktualnym standardem leczenia [160].

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris® w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+

| Nazwa organizacji | Kraj   | Wskazanie                                                                                                     | Rekomendacja           |
|-------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| AOTMiT            | Polska | Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” | Negatywna [125, 140]^A |



| Nazwa organizacji | Kraj            | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rekomendacja                                                                                                  |
|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AWMSG             | Walia           | Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl                                                                                                                                                                                                                               | Produkt leczniczy Ultomiris spełnił kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE [17] |
| CDA-AMC (CADTH)   | Kanada          | Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym                                                                                                                                                                                        | Negatywna [24]                                                                                                |
|                   |                 | Ponowna submisja we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego tj. terapia dodatkowa u dorosłych pacjentów z gMG oraz dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl, u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. | Pozytywna, uzależniona od spełnienia kryteriów klinicznych i/lub dodatkowych warunków** (CDA-AMC 2025 [23])   |
| IQWiG / G-BA      | Niemcy          | Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl                                                                                                                                                                                                                               | Pozytywna <sup>^</sup> (G-BA 2023 [57])                                                                       |
| HAS               | Francja         | Pozytywna decyzja refundacyjna dla RAV jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (włącznie z leczeniem immunosupresyjnym pierwszego rzutu) u dorosłych pacjentów z gMG oraz obecnością przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl, którzy pozostają objawowi.                                                                                                | Pozytywna (HAS 2023 [65])                                                                                     |
| NCPE              | Irlandia        | Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl                                                                                                                                                                                                                               | Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA [160] <sup>§</sup>                                                |
| NICE              | Wielka Brytania | Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Przerwany proces [103]± brak możliwości wydania decyzji NICE                                                  |
| PBAC              | Australia       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nie zidentyfikowano                                                                                           |
| PTAC/ PHARMAC     | Nowa Zelandia   | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nie zidentyfikowano                                                                                           |
| SBU               | Szwecja         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nie zidentyfikowano                                                                                           |
| SMC               | Szkocja         | Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Brak złożenia wniosku do SMC [137]*                                                                           |

<sup>^</sup>Wstępna decyzja G-BA była ograniczona czasowo (okres obowiązywania uchwały ograniczony był do dnia 1 listopada 2023 r.). Aktualnie z dniem 21 września 2023 r. decyzja została wydana bezterminowo; ± NICE nie jest w stanie wydać decyzji dotyczącej stosowania w ramach NHS rawulizumabu w leczeniu gMG, ponieważ podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek. Jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek, decyzja zostanie ponownie przeanalizowana; \*Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, oceniana interwencja nie jest zalecana do stosowania w obrębie NHS Scotland. \*\*Dorośli z gMG, którzy spełniają wszystkie kryteria: dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał anty-AChR; wynik MG-ADL na poziomie wyjściowym ≥ 6; Choroba MGFA klasy II do IV; Utrzymujące się objawy pomimo stabilnej dawki standardowych leków AChEIs, CSs i/lub NSISTs; Szczepienie przeciwko zakażeniom meningokokowym. <sup>^^</sup>Pomimo negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 5 sierpnia 2024 roku (nr 82/2024) [140] oraz Prezesa Agencji z dnia 6 sierpnia 2024 (85/2024) [125], w sprawie objęcia refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w programie lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”, Minister Zdrowia podjął decyzję o objęciu leku refundacją. <sup>§</sup>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznej (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej oraz opłacalności kosztowej rawulizumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia



W wyniku zastosowanego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne: HAS 2023 [65], G-BA 2023 [57] oraz CDA-AMC 2025 [24] w zakresie finansowania ocenianej interwencji Ultomiris® w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR).

20 marca 2023 r. francuski HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Ultomiris® jako uzupełnienie do standardowej terapii (obejmującego również leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu) u dorosłych pacjentów z gMG oraz obecnością przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl, którzy nadal pozostają objawowi. Oceniana interwencja wykazała wyższość nad placebo, zarówno w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (średniej zmiany MG-ADL względem wartości wyjściowych po 26 tyg.), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (odsetku pacjentów z poprawą o  $\geq 3$  pkt. wg MG-ADL oraz poprawą o  $\geq 5$  pkt. wg QMG oraz średnią zmianą QMG względem wartości wyjściowych po 26 tyg.) [65].

Natomiast, 20 kwietnia 2023 r. niemiecki G-BA wydał pozytywną (okres obowiązywania uchwały do dn. 1 listopada 2023 r.) decyzję w zakresie finansowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Okres refundacji został ograniczony do dn. 1 listopada 2023 r., po czym nastąpiła powtórna ocena leku. Aktualnie z dn. 21 września 2023 r. decyzja dotycząca refundacji ocenianej interwencji została wydana bezterminowo [57].

Agencja CDA-AMC [24] (dawny CADTH) wydała 8 sierpnia 2023 r. negatywną decyzję refundacyjną dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem. Dnia 10 stycznia 2025 r. wydano **pozytywną rekomendację w ramach ponownej submisji** dla ocenianej interwencji w zawężonym wskazaniu - jako terapia dodatkowa u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl, u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. Rekomendacja jest pozytywna, uzależniona od spełnienia kryteriów klinicznych i/lub dodatkowych warunków.

W Wielkiej Brytanii (NICE [103]) postępowanie nad refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w leczeniu gMG zostało przerwane (ang. *terminated appraisal*). NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania ocenianej interwencji w ramach NHS. Wynika to z faktu, iż podmiot odpowiedzialny odstąpił od przedłożenia wniosku refundacyjnego. Podobnie, ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym nie jest również rekomendowany do stosowania w ramach szkockiego NHS (SMC [137]). Agencja AWMSG [17] odstąpiła od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.

Pomimo negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 5 sierpnia 2024 roku (nr 82/2024) [140] oraz Prezesa Agencji z dnia 6 sierpnia 2024 (85/2024) [125], w sprawie objęcia refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w programie lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G70.0)”, **Minister Zdrowia podjął decyzję o objęciu leku Ultomiris refundacją.**

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



## 4. KOMPARATOR

Pierwotne uzasadnienie wyboru komparatora zostało opracowane w grudniu 2025 r. Informacje zawarte w analizie były zatem aktualne na dzień złożenia wniosku, 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 [168], wybór komparatora przyjęty do analizy został przeanalizowany powtórnie. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Aktualizacji wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [128], ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [7].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7], analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [128, 147].

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

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 [46, 77]. Długodziałający inhibitor C5 (rawulizumab) zapewnia szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza [77].

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym ocenianej interwencji (produktu leczniczego Ultomiris®) jest leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+) z wynikiem [REDACTED]

[REDACTED] Definicja wskazania została przyjęta zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programem lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” [118].

Aktualnie rawulizumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”, w którym kryteria kwalifikacji dopuszczają zastosowanie go w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG klasy II-IV wg kryteriów MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR) oraz wynikiem w skali MG-ADL  $\geq 5$  pkt, u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego i terapii ratunkowej [REDACTED]

Wnioskowane jest [REDACTED] programu B.157 poprzez objęcie rawulizumabu refundacją dla [REDACTED]  
[REDACTED], zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji (szczegóły opisano w rozdziale 2.1).



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

#### **Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych**

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w leczeniu miastonii terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta [77, 149]. Dobór leków stosowanych u pacjenta z miastenią, ich dawki i czas trwania kuracji dostosowane są do aktualnego nasilenia objawów, przeciwwskazań do określonej terapii i modyfikowane powinny być na bieżąco przez neurologa mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby [77].

Postępowanie terapeutyczne w Polsce oraz na świecie (zalecenia obecne we wszystkich wytycznych klinicznych) rozpoczyna leczenie miastonii od doustnych leków należących do inhibitorów acetylocholinoesterazy (najczęściej bromek pirydostygminy jako zalecany lek pierwszego rzutu). W przypadku braku poprawy stosuje się leki immunosupresyjne: GKS, azatioprynę (zwykle jako terapię dodaną do GKS), cyklofosfamid (ciężki przebieg MG), cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus, albo przeprowadza się zabieg chirurgiczny (tymektomię). Rytuksymab jest terapią immunosupresyjną, którą również należy rozważyć jako wczesną opcję leczenia dedykowaną przede wszystkim populacji pacjentów MuSK-dodatnich. Najnowsze zagraniczne wytyczne (hiszpańskie wytyczne 2025 [32], brytyjskie wytyczne 2025 [72], nordyckie wytyczne 2024 [61], belgijskie rekomendacje ekspertów z 2024 [34], niemieckie zalecenia GNS 2023/2024 [151] oraz AWMF 2024 [15]) wskazują na wprowadzenie do terapii leczenia gMG nowych, celowanych terapii biologicznych tj.: ekulizumab, **rawulizumab**, efgartigimod alfa, zilukoplan, czy rozanoliksyzumab.

Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne brytyjskie z 2025 r. (Jacob 2025 [72]) zalecają zastosowanie nowoczesnych leków immunomodulujących (w tym rawulizumabu) w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby, nieodpowiadających na standardową terapię (GKS +  $\geq 2$  leki immunosupresyjne) lub nietolerujących tych leków. Wytyczne niemieckie (AWMF 2024 [15], GNS 2023/2024 [151]) rekomendują zastosowanie rawulizumabu oraz innych inhibitorów dopełniacza (ekulizumab) lub modulatorów FcRn (efgartigimod alfa) jako terapię pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z wysoką aktywnością chorobą (m.in. u chorych opornych na leczenie) z dodatnimi przeciwciałami anty-AChR.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej (Kostera-Pruszczyk 2023 [77]) wymieniają **rawulizumab jako nową terapię biologiczną dedykowaną populacji dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl**. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z obecnymi AChR-Ab+ bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia [77].

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

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [128, 147].

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

Aktualnie w Polsce we wskazaniu miastenia refundowane są następujące leki:

- **w ramach wykazu A1 tj. leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:**
  - bromek pirydostygminy (inhibitory acetylocholinoesterazy; 188.0, Leki parasympatykomimetyczne -



- bromek pirydostygminy),
- azatiopryna (140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – azatiopryna),
- prednizon (82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon),
- **w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) [84] – dostępne są immunoglobuliny z grup limitowych 1066.0, Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum.**

W miastении jako wskazaniu pozarejestacyjnym refundowane są także:

- **w ramach wykazu A1 tj. leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:**
  - prednizon (82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison),
  - mykofenolan mofetylu (134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne),
  - takrolimus (139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – takrolimus),
  - cyklosporyna (137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne),
  - cyklofosfamid (117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące cyklofosfamid),
  - metotreksat (120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego).

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

- **w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastении (G.70.0)” [105]:**
  - rytuksymab (Riximyo, Ruxience, Truxima) – we wskazaniu pozarejestacyjnym,
  - efgartigimod alfa (Vyvgart),
  - rawulizumab (Ultomiris) (dostępny w programie lekowym od 1 stycznia 2025 r.).

Rytuksymab, prednizon, takrolimus oraz immunoglobuliny w miastении są finansowane we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label*). Natomiast, wymieniane przez ekspertów inne niesteroidowe leki immunosupresyjne tj. azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu<sup>1</sup> są objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu A1 we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (np. miastenia).

Mając na uwadze zakres wskazania refundacyjnego dla ocenianej interwencji kluczowym jest przeanalizowanie szczegółowych kryteriów kwalifikacji dla leków stosowanych w leczeniu pacjentów z gMG, które są dostępne w ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastении (G.70.0)”. Ogólne kryteria kwalifikacji są spójne dla obu leków i dotyczą m.in: wieku  $\geq 18$  lat, MGFA klasy II-IV; całkowity wynik

<sup>1</sup> Choroby autoimmunizacyjne ograniczone do pacjentów z niedoborami odporności



w skali MG-ADL  $\geq 5$  pkt. (minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych). Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.157 w leczeniu pacjentów z uogólnioną postacią miastonii [84]**

| Leczenie                                             | Szczegółowe kryteria kwalifikacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rytuksymab (RTX)</b>                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (<b>AChR, ARAB</b>)<br/> <b>lub</b> dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4)<br/> <b>lub</b> dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK)<br/> <b>lub</b> w przypadku pacjentów seronegatywnych stwierdzenie zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej wykazane w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości (próbie miastenicznej) lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG)</li> <li>w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią <b>MuSK-dodatnią</b> rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1.</li> <li>w przypadku pacjentów <b>AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych</b> wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia <b>co najmniej jednego</b> z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA<math>\geq</math>IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,</li> <li>utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA<math>\geq</math>IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,</li> <li>utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA<math>\geq</math>IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego;</li> </ol> </li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>u pacjentów seronegatywnych (bez AChRAB, MuSKAB, LRP4AB) brak podstaw do rozpoznania genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenicznego lub zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona</li> </ol> |
| <b>Rawulizumab (RAV)<br/>Efgartigimod alfa (EFG)</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li><b>dodatni</b> wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (<b>AChR</b>);</li> <li>pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie: <ol style="list-style-type: none"> <li><b>leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami</b> doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu</li> <li><b>stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych</b>, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy</li> <li><b>utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA<math>\geq</math>IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem alfa/rawulizumabem</b><br/> lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,<br/> lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> </ol> </li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania efgartigimodu alfa zgodnie z aktualną ChPL.</li> <li>wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa – <b>dotyczy tylko rawulizumabu</b></li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



### Efgartigimod alfa (EFG)

- Obecnie do terapii EFG i RAV w ramach programu B.157 kwalifikowani są 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-Ab+) z MG-ADL ≥5 pkt., u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (tj. zastosowanej uprzednio terapii GKS oraz dwóch niesteroidowych leków immunosupresyjnych) oraz zastosowania terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) z uwagi na ciężkie zaostrzenie lub przełom miasteniczny.
- W ramach niniejszego raportu odstępiono 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 sytuacji, gdy analiza dotyczy [REDACTED] wskazania refundacyjnego dla RAV o populację aktualnie nieobjętą finansowaniem zasadne jest wyłączenie EFG z grupy komparatorów. Efgartigimod alfa nie jest obecnie finansowany dla [REDACTED]

[REDACTED] 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” [9]. Analiza dotyczy [REDACTED]

### Rytuksymab (RTX)

1 kwietnia 2024 r. rytuksymab został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.157. [REDACTED]

Do leczenia RTX w ramach programu B.157 kwalifikowani są dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, MG-ADL ≥5 pkt., którzy są MuSK-dodatni lub LRP4-dodatni lub AChR/ARAB-dodatni lub seronegatywni, natomiast zastosowanie ocenianej interwencji dedykowane jest pacjentom tylko AChR-dodatnim. W przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona jest na podstawie spełnienia co najmniej jednego z kryteriów w zakresie obecności objawów utrudniających funkcjonowanie pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego co wskazuje, że [REDACTED]

Podsumowując, rytuksymab jest objęty refundacją w populacji [REDACTED]

- Jak wskazują eksperci [13] terapia rytuksymabem jest korzystna u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK. Najnowsze nordyckie wytyczne (Gilhus 2024) wskazują rytuksymab za **lek immunosupresyjny pierwszego rzutu** w przypadku nowo rozpoznanej choroby, jako alternatywę dla steroidów i azatiopryny. RTX jest zatem terapią pierwszego wyboru dedykowaną populacji pacjentów MuSK-dodatnich, a w przypadku pozostałych pacjentów np. AChR-dodatnich lub opornych na leczenie poziom wydanych rekomendacji jest słabszy, a jakość dowodów klinicznych ograniczona.
- **Rytuksymab w dalszym ciągu** nie posiada rejestracji w EMA oraz FDA w leczeniu gMG, a wszelkie zastosowania rytuksymabu w leczeniu omawianej jednostki chorobowej mają charakter pozarejestacyjny.
- **Mając powyższe na uwadze, terapia rytuksymabem nie stanowi samodzielnego komparatora dla rawulizumabu.** [REDACTED]



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

W odpowiedzi na minimalne wymagania [168] przedstawiono dodatkowe wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu (szczegółowe argumenty przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań).

#### **Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej**

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 acetylocholinyl [REDACTED] (spełniających kryteria proponowanego programu lekowego) jest zastosowanie (kontynuowanie) 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 dożylnie, wymiana osocza).

Powyższy wybór SoC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [128, 147], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

Wśród interwencji rozważanych jako potencjalne komparatory był również ekulizumab (Soliris®) [44]. Ostatecznie wskazana interwencja nie spełniała kryteriów wyboru komparatora ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce [105] oraz nieobecność w polskiej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Z grupy komparatorów wyłączono efgartigimod alfa, który jest aktualnie refundowany 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” [9]. Niniejsza analiza dotyczy [REDACTED] wskazania refundacyjnego dla rawulizumabu zgodnie z proponowanym programem lekowym [63]. Efgartigimod alfa nie jest obecnie finansowany [REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, że rytuksymab aktualnie nie posiada rejestracji w EMA oraz FDA w leczeniu gMG; refundowany *off-label*; dedykowany [REDACTED]

## **4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych**

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu miastennii przedstawiono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. [105].

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

- Inhibitory acetylocholinesterazy: bromek pirydostygminy (Mestinon, tabletki drażowane 60 mg),
- Glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon (Predasol, tabletki 5 mg, 10 mg i 20 mg),



- Niesteroidowe leki immunosupresyjne:
  - azatiopryna (Imuran, tabletki 50 mg),
  - takrolimus (Advagraf, kapsułki 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg),
  - metotreksat (Methofill, 50 mg/ml),
  - cyklosporyna (Equoral, kapsułki 25 mg, 50 mg, 100 mg),
  - cyklofosfamid (Endoxan, tabl. drażowane 50 mg),
  - mykofenolan mofetylu (CellCept, tabletki 250 mg).
- Leki ratunkowe:
  - Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (program lekowy B.67),
  - Leczenie wymianą osocza – plazmafereza (PE/PP).

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego i rozliczany w *Katalogu produktów do sumowania* (kod produktu: 5.53.01.0000938). Oprócz ww. świadczenia refundowany jest również zabieg plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją w ramach katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0000938), jednak jest to procedura jednodniowa, co nie odpowiada postępowaniu terapeutycznemu w leczeniu poważnych zaostrzeń lub przełomów miastenicznych [159].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wybranych technologii alternatywnych (do ich opisu wykorzystywano: ChPL, serwis mityczna oraz rejestr produktów leczniczych [124]).

**Tabela 36. Charakterystyka technologii alternatywnej: bromek pirydostygminy (Mestinon, 60 mg tabletki drażowane) [90, 88]**

| Informacje                                | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać                   | Mestinon, 60 mg, tabletki drażowane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna              | Kod ATC: N 07 AA 02; Inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatykomimetyki, inhibitory acetylocholinoesterazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Substancja czynna                         | Bromek pirydostygminy ( <i>Pyridostigmini bromidum</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mechanizm działania                       | Pirydostygmina jest odwracalnym inhibitorem enzymu cholinoesterazy, który inaktywuje acetylocholinę. Pirydostygmina wydłuża działanie acetylocholinyl w szczeliny synaptycznej. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i wywołuje zwężenie źrenic, bradykardię, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych oraz mięśniówki jelit, zwężenie oskrzeli i moczowodów oraz nasilenie wydzielania przez gruczoły ślinowe i potowe. Ponadto wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów. Związek w dawkach nietoksycznych nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Pirydostygmina działa znacznie dłużej niż neostygmina (Prostygmina), choć jej działanie występuje nieco później (po 30 do 60 minutach od doustnego przyjęcia). Wywiera również słabsze działanie muskarynowe niż neostygmina, w związku z czym jest zwykle lepiej tolerowana przez pacjentów z miastenią, dla których zaletą jest także dłuższy czas działania. |
| Wskazanie do stosowania                   | Miastenia ( <i>myasthenia gravis</i> ), porażenna niedrożność jelit, pooperacyjne zatrzymanie moczu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dawkowanie i sposób podawania u dorosłych | <b>Miastenia</b><br><u>Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:</u><br>Doustnie, 30 mg do 180 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej (np. przed wstaniem z łóżka, przed posiłkami). Produkt zwykle działa przez 3-4 godziny od zażycia (w przypadku, gdy przyjęty zostanie przed udaniem się na spoczynek nocny, działa około 6 godzin).<br>Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek), choć może być konieczne stosowanie większych dawek, zgodnie ze schematem ustalania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Działania niepożądane                     | Tak jak wszystkie leki cholinergiczne, Mestinon może mieć niepożądany wpływ na                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



| Informacje                                                                       | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | czynność autonomicznego układu nerwowego. Mogą wystąpić muskarynopodobne objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty, biegunka, skurcze brzucha, wzmożona perystaltyka, zwiększenie wydzielania śluzu oskrzelowego i śliny, bradykardia oraz zwężenie źrenic. Podstawowe działanie nikotynowe polega na wywołaniu skurczów mięśni, drżenia pęczkowego oraz osłabienia siły mięśni. |
| Podmiot odpowiedzialny                                                           | Viartis Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21B; 02-676 Warszawa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                                    | Pozwolenie nr 10144                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Typ procedury                                                                    | Narodowa (NAR) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.12.2003 r.<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.<br>Data ważności pozwolenia: Bezterminowo                                                                                                                                                                                                        |
| Status refundacyjny w Polsce                                                     | Katalog A: Grupa limitowa: 188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tabela 37. Charakterystyka technologii alternatywnej: prednizolon (Predasol, tabletki 5 mg, 10 mg, 20 mg) [115, 89]

| Informacje                   | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Predasol, 5 mg, tabletki<br>Predasol, 10 mg, tabletki<br>Predasol, 20 mg, tabletki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: H02AB06, Glikokortykosteroidy do stosowania układowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Substancja czynna            | Prednizolon (Prednisolonum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mechanizm działania          | <p>Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego.</p> <p>W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy prednizolon może zastąpić endogenny hydrokortyzon. Wpływa on wówczas w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Pod względem zależności działania od dawki, 5 mg prednizolonu odpowiada 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu jednak na bardzo niewielkie działanie mineralokortykosteroidowe prednizolonu, w trakcie leczenia substytucyjnego u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy dodatkowo stosować mineralokortykosteroid.</p> <p>W zespole nadnerczowo-płciowym prednizolon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z defektu enzymatycznego i hamuje nadmierne wytwarzanie kortykotropiny w przysadce oraz androgenów w kory nadnerczy. Jeśli wspomniany defekt enzymatyczny dotyczy także syntezy mineralokortykosteroidów, należy dodatkowo stosować mineralokortykoid. Prednizolon w dawkach większych niż wymagane do leczenia substytucyjnego wykazuje szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i antyproliferacyjne) oraz opóźnione działanie immunosupresyjne. Hamuje przy tym chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. W obturacji oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny).</p> <p>Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prednizolonu prowadzi do zaniku układu odpornościowego i kory nadnerczy.</p> <p>Działanie prednizolonu w obturacji dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, zmniejszaniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu względnie ograniczaniu wytwarzania śluzu oraz zmniejszaniu lepkości śluzu. Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I począwszy od drugiego tygodnia terapii.</p> |



| Informacje                  | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                  |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------|----------------|-----------|------------|---------|-----------|---------|---------|------------|----------------|----------------|-------|-----------------------------|--|--|
| Wskazanie do stosowania     | <p>Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. oraz młodzieży. Do tych chorób, w zależności od ich objawów i stopnia ciężkości, należą m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>miastenia</b> (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna),</li><li>▪ przewlekły zespół Guillaina-Barrégo,</li><li>▪ zespół Tolosa-Hunta,</li><li>▪ polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej,</li><li>▪ stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby),</li><li>▪ napady zgięciowe (zespół Westa).</li></ul> <p>Predasol stosowany jest u dorosłych, dzieci w każdej grupie wiekowej</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                  |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| Dawkowanie u dorosłych      | <p>Dawkowanie zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz od indywidualnej reakcji pacjenta. Na ogół stosuje się względnie duże dawki początkowe, które muszą być wyraźnie większe w ostrych i ciężkich postaciach choroby niż w przypadku chorób przewlekłych. W zależności od objawów klinicznych i odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkowanie można szybko zmniejszyć w indywidualny sposób do możliwie małej dawki podtrzymującej (zwykle między 5 a 15 mg prednizolonu na dobę). Szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, często wymagane jest długotrwałe leczenie małymi dawkami podtrzymującymi.</p> <p>O ile nie przepisano inaczej, obowiązują następujące wytyczne dawkowania:</p> <p><u>Leczenie substytucyjne (poza okresem wzrostu)</u></p> <p>5 do 7,5 mg prednizolonu na dobę, podzielone na dwie dawki pojedyncze (rano i w południe, w zespole nadnerczowo-płciowym: rano i wieczorem). W zespole nadnerczowo-płciowym dawka wieczorna ma na celu zmniejszenie nocnego zwiększenia ACTH, a tym samym zapobieganie rozrostowi kory nadnerczy. W razie potrzeby, należy dodatkowo przyjmować mineralokortykoid (fludrokortyzon). W przypadku szczególnego obciążenia fizycznego (np. uraz, operacja) lub występujących jednocześnie zakażeń itp., konieczne może być 2-3-krotne zwiększenie dawki, a przy skrajnym obciążeniu (np. poród) – 10-krotne zwiększenie dawki. Stany stresowe po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami: do 50 mg prednizolonu na dobę, podawane w odpowiednim czasie. Dawkę należy zmniejszać przez okres kilku dni.</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Poniższe tabele przedstawiają przegląd ogólnych wytycznych dawkowania, w odniesieniu do aktualnej literatury specjalistycznej:</p> <table><tr><th>Dawki</th><th>Dawka (mg na dobę)</th><th>Dawka (mg/kg masy ciała na dobę)</th></tr><tr><td>a) duże</td><td>80 - 100 (250)</td><td>1,3 – 3,0</td></tr><tr><td>b) średnie</td><td>40 - 80</td><td>0,5 – 1,0</td></tr><tr><td>c) małe</td><td>10 - 40</td><td>0,25 – 0,5</td></tr><tr><td>d) bardzo małe</td><td>1,5 – 7,5 (10)</td><td>. / .</td></tr><tr><td>e) chemioterapia skojarzona</td><td></td><td></td></tr></table> <p>Na ogół całkowita dawka dobową przyjmowana jest wcześniej rano między godz. 6.00 a 8.00 (leczenie zgodne z rytmem dobowym). W zależności od choroby duże dawki dobowe można podzielić na 2-4 dawki pojedyncze, a średnie dawki dobowe – na 2-3 dawki pojedyncze.</p> | Dawki                            | Dawka (mg na dobę) | Dawka (mg/kg masy ciała na dobę) | a) duże | 80 - 100 (250) | 1,3 – 3,0 | b) średnie | 40 - 80 | 0,5 – 1,0 | c) małe | 10 - 40 | 0,25 – 0,5 | d) bardzo małe | 1,5 – 7,5 (10) | . / . | e) chemioterapia skojarzona |  |  |
| Dawki                       | Dawka (mg na dobę)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dawka (mg/kg masy ciała na dobę) |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| a) duże                     | 80 - 100 (250)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,3 – 3,0                        |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| b) średnie                  | 40 - 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,5 – 1,0                        |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| c) małe                     | 10 - 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,25 – 0,5                       |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| d) bardzo małe              | 1,5 – 7,5 (10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | . / .                            |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| e) chemioterapia skojarzona |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                  |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |
| Sposób podawania            | <p>Tabletki należy przyjmować w trakcie lub po posiłku, najlepiej po śniadaniu, bez rozgryzania, popijając dostateczną ilością płynu. Podczas leczenia produktem Predasol należy sprawdzić, czy możliwe jest podawanie tego leku w schemacie naprzemiennym. Zależnie od choroby podstawowej, zaraz po uzyskaniu zadowalającego wyniku leczenia, dawkę leku zmniejsza się do wymaganej dawki podtrzymującej lub leczenie zostaje zakończone, przy jednoczesnej kontroli działania nadnerczy. W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby mogą być wystarczające względnie małe dawki lub może być konieczne zmniejszenie dawki. Aby umożliwić stosowanie różnych schematów dawkowania, Predasol dostępny jest jako tabletki po 5 mg, 10 mg i 20 mg prednizolonu. Linie podziału na tabletkach umożliwiają stosowanie odpowiednich dawek pojedynczych w poszczególnych sytuacjach.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                    |                                  |         |                |           |            |         |           |         |         |            |                |                |       |                             |  |  |



| Informacje                                                                              | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Działania niepożądane</b>                                                            | <p><u>Leczenie substytucyjne</u><br/>Podczas stosowania zalecanych dawek ryzyko działań niepożądanych jest małe.</p> <p><u>Farmakoterapia</u><br/>W trakcie leczenia mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które w dużym stopniu zależą od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości występowania: maskowanie zakażeń, wystąpienie, pogorszenie lub reaktywacja zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, aktywacja strongyloidozy, umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia, reakcje alergiczne (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak arytmie, skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie pracy serca, osłabienie systemu odpornościowego, zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowa i hiperwolemya), zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (uwaga: ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicydemia, zwiększenie apetytu, depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, halucynacje, chwiejność emocjonalna, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze, rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów utajonej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce, zaćma, szczególnie zaćma tylna podtorebkowa, jaskra, pogorszenie objawów owrzodzenia rogówki, zwiększenie ryzyka wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, nieostre widzenie, bradykardia (po dużych dawkach), nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych, wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, rozstępy, zanik skóry, teleangiektazje, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry (wokół ust) podobne do trądziku różowatego, zmiany pigmentacji skóry, zanik i osłabienie mięśni, miopatia, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jałowa martwica kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci; twardzinowy przełom nerkowy: Występowanie twardzinowego przełomu nerkowego różni się w poszczególnych podgrupach pacjentów. Największe ryzyko występuje u pacjentów z uogólnioną postacią twardziny układowej. Ryzyko jest najmniejsze u pacjentów z ograniczoną postacią twardziny układowej (2%) i z młodzieńczą postacią twardziny układowej (1%); Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące brakiem krwawień miesięczkowych, hirsutyzm, impotencją); Opóźnienie gojenia się ran.</p> <p>Uwaga: W przypadku zbyt szybkiego zmniejszania dawki po długotrwałym leczeniu mogą wystąpić objawy, takie jak bóle mięśni i stawów.</p> |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                           | Sun-Farm Sp. z o.o.; ul. Dolna 21; 05-092 Łomianki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>                                    | Pozwolenie nr 24450<br>Pozwolenie nr 24451<br>Pozwolenie nr 24452                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Typ procedury</b>                                                                    | Narodowa (NAR) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b> | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2017<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2023<br>Data ważności pozwolenia: Bezterminowo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Status refundacyjny w Polsce</b>                                                     | Katalog A1: Grupa limitowa 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



Tabela 38. Charakterystyka technologii alternatywnej: Azatiopryna (Imuran, tabletki 50 mg) [70, 87]

| Informacje                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Imuran, 25 mg, tabletki powlekane<br>Imuran, 50 mg, tabletki powlekane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L04AX01<br>Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Leki immunosupresyjne. Inne leki immunosupresyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Substancja czynna            | Azatiopryna (Azathioprinum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Mechanizm działania          | <p>Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonist puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-mekaptopuryny) hamują <i>de novo</i> syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączane do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku. Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują następujące mechanizmy hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne produktu leczniczego widoczne jest dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p>Aktywność komponenty metylnitroimidazolowej, pochodnej azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została wyraźnie ustalona. Jednak w różnych układach wydaje się, że modyfikuje aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Wskazanie do stosowania      | <p>Azatiopryna jest stosowana jako antymetabolit o właściwościach immunosupresyjnych w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (zwykle kortykosteroidami) i innymi metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź układu odpornościowego. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania i może obejmować efekt oszczędzania steroidów, tym samym zmniejszając toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek i długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.</p> <p>Azatiopryna, w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi oraz metodami leczenia jest wskazana w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba. Zmniejsza również zapotrzebowanie na kortykosteroidy u biorców przeszczepu nerki.</p> <p>Azatiopryna jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.</p> <p>Azatiopryna, w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,</li> <li>▪ toczniem rumieniowatym układowym,</li> <li>▪ zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym,</li> <li>▪ autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby,</li> <li>▪ pęcherzycą zwykłą,</li> <li>▪ guzkowym zapaleniem tętnic,</li> <li>▪ autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną,</li> <li>▪ przewlekłą oporną samoistną plamicą małopłytkową.</li> </ul> |
| Dawkowanie u dorosłych       | <p>Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować produktu doustnie, azatioprynę można podawać tylko dożylnie. Jednak, gdy tylko podanie doustne stanie się możliwe, należy zaprzestać podawania dożylnego.</p> <p>W celu zapoznania się z doświadczeniem klinicznym w poszczególnych wskazaniach należy skorzystać z odpowiedniej literatury specjalistycznej.</p> <p><b>Dorośli</b><br/><u>Przeszczepienie narządów</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



| Informacje                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | <p>W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego, w pierwszym dniu leczenia można podać dawkę do 5 mg/kg mc. na dobę. Dawka podtrzymująca powinna wynosić od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Należy ją dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej. Doświadczenie wskazuje, że ze względu na niebezpieczeństwo odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić stale, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.</p> <p><u>Inne wskazania</u></p> <p>Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Dawkę należy dostosować w ramach tego zakresu, w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej. Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania azatiopryny. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.</p> <p>Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, w tym tolerancji hematologicznej.</p> |
| Sposób podawania                                                                 | <p>Podanie doustne.</p> <p>Azatiopryna może być przyjmowana z jedzeniem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Niektórzy pacjenci odczuwają nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Przyjmowanie tabletek po posiłkach wydaje się łagodzić nudności występujące po podaniu doustnym. Jednakże, podawanie tabletek azatiopryny po posiłkach może zmniejszać wchłanianie po podaniu doustnym, dlatego należy rozważyć monitorowanie skuteczności terapeutycznej po podaniu azatiopryny w ten sposób.</p> <p>Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi.</p> <p>Azatiopryna powinna być przyjmowana co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Działania niepożądane                                                            | <p>Dla tego produktu leczniczego nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Działania niepożądane mogą różnić się częstością występowania w zależności od wskazania.</p> <p>Najważniejsze działania niepożądane obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, co objawia się najczęściej jako leukopenia, małopłytkowość lub niedokrwistość; wirusowe, grzybicze i bakteryjne zakażenia; zagrażające życiu uszkodzenie wątroby; nadwrażliwość, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczna-rozpływna naskórka.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Podmiot odpowiedzialny                                                           | Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                                    | Imuran, 25 mg, tabletki powlekane: R/1442<br>Imuran, 50 mg, tabletki powlekane: R/2778                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1993. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Typ procedury                                                                    | Narodowa (NAR) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Status refundacyjny w Polsce                                                     | Katalog A1: Grupa limitowa 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



Tabela 39. Charakterystyka technologii alternatywnej: Takrolimus (Advagraf kapsułki 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg) [5, 6]

| Informacje                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Advagraf 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde<br>Advagraf 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde<br>Advagraf 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde<br>Advagraf 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L04AD02<br>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Substancja czynna            | Substancją czynną leku jest takrolimus (w postaci takrolimusu jednowodnego)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mechanizm działania          | Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> . W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokina (takich jak interleukiny-2, -3 oraz $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.                                                                                                                                                                        |
| Wskazanie do stosowania      | Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.<br>Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dawkowanie                   | Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Advagraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.<br>Dawkowanie produktu Advagraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sposób podawania             | Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Advagraf raz na dobę, rano. Advagraf kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde należy przyjmować natychmiast po wyjściu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą). Advagraf w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2), należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Pomiętą poranną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano.<br>Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go dożylnie (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w dawce wynoszącej około 1/5 zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu. |
| Działania niepożądane        | Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.<br>Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Advagraf, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



| Informacje                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | <p>z zakażeniem wirusem JC.</p> <p>U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV, nowotworów złośliwych skóry oraz mięsaka Kaposiego.</p> <p>Częstość występowania objawów niepożądanych opisano w ChPL w rozdziale 4.8.</p> |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
| Podmiot odpowiedzialny                                                           | Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Holandia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                                    | Advagraf 0,5 mg:<br>EU/1/07/387/001<br>EU/1/07/387/002<br>EU/1/07/387/009<br>EU/1/07/387/014<br>EU/1/07/387/015<br>EU/1/07/387/016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Advagraf 1 mg:<br>EU/1/07/387/003<br>EU/1/07/387/004<br>EU/1/07/387/005<br>EU/1/07/387/006<br>EU/1/07/387/017<br>EU/1/07/387/018<br>EU/1/07/387/019<br>EU/1/07/387/020 | Advagraf 3 mg:<br>EU/1/07/387/011<br>EU/1/07/387/012<br>EU/1/07/387/013<br>EU/1/07/387/021<br>EU/1/07/387/022<br>EU/1/07/387/023 | Advagraf 5 mg:<br>EU/1/07/387/007<br>EU/1/07/387/008<br>EU/1/07/387/010<br>EU/1/07/387/024<br>EU/1/07/387/025<br>EU/1/07/387/026 |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwiecień 2007</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012</p> <p>Data ważności pozwolenia: Bezterminowo</p>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
| Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA                                       | 27.02.2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
| Status refundacyjny w Polsce                                                     | Katalog A1: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |

Tabela 40. Charakterystyka technologii alternatywnej: metotreksat (Methofill, 50 mg/ml [91])

| Informacje                   | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Methofill, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: L04A X03<br>Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Substancja czynna            | Metotreksat (w postaci metotreksatu disodowego)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mechanizm działania          | Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki przeciwmieaboliczne. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego, ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wskazanie do stosowania      | <p>Lek Methofill jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,</li> <li>wielostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne,</li> <li>ciężkiej, opornej na leczenie łuszczycy, prowadzącej do niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczycy stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów,</li> <li>łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny.</li> </ul> |



| Informacje                                                                              | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dawkowanie</b>                                                                       | <p>Methofill powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Z zasady produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny. Jeśli jednak sytuacja kliniczna na to pozwala, w wybranych przypadkach lekarz prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjentkę. Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Methofill należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Methofill jest podawany tylko raz w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofill podawany jest nietypowo tylko raz w tygodniu. Zaleca się wybór określonego dnia w tygodniu jako „dnia podawania leku”. Eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i wymagają zmniejszenia dawki lub w niektórych przypadkach, przerwania podawania metotreksatu. Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Methofill (metotreksat) W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna produkt leczniczy Methofill (metotreksat) należy stosować wyłącznie raz na tydzień. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Methofill (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt ChPL.</p> |
| <b>Sposób podawania</b>                                                                 | <p>Ampułko-strzykawki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Należy wykorzystać całą zawartość ampułko-strzykawki. Roztwór do wstrzykiwań Methofill należy podawać podskórnym. Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz. Instrukcje dotyczące podania podskórnego.</p> <p>Uwaga: W przypadku zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Działania niepożądane</b>                                                            | <p>Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.</p> <p>Najczęstsze (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby tj. zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd.</p> <p>Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                           | Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>                                    | 23519                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2016</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.06.2022</p> <p>Data ważności pozwolenia: Bezterminowo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Typ procedury</b>                                                                    | DCP (Procedura zdecentralizowana) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Status refundacyjny w Polsce</b>                                                     | Katalog A1: 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



Tabela 41. Charakterystyka technologii alternatywnej – cyklosporyna (Equoral kapsułki 25 mg, 50 mg, 100 mg) [50]

| Informacje                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Equoral, 25 mg, kapsułki elastyczne<br>Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne<br>Equoral, 100 mg, kapsułki elastyczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny<br>Kod ATC: L04AD01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Substancja czynna            | Cyklosporyna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Mechanizm działania          | <p>Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.</p> <p>Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.</p> <p>Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. Hepatitis C Virus) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.</p> <p>Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.</p> |
| Wskazanie do stosowania      | <p><u>Przeszczepianie</u><br/><i>Przeszczepianie narządów miękkich</i><br/>Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.</p> <p><i>Przeszczepianie szpiku</i><br/>Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.<br/>Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease).</p> <p><u>Wskazania pozatransplantacyjne</u><br/><i>Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</i><br/>Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane. Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.</p> <p><i>Zespół nerczycowy</i><br/>Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.</p> <p><i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i><br/>Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p><i>Łuszczyca</i><br/>Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest</p>                                                   |



| Informacje                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | nieskuteczne lub niewskazane.<br><i>Atopowe zapalenie skóry</i><br>Produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dawkowanie                                                                       | Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki. Dobowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.<br>Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sposób podawania                                                                 | Podanie doustne.<br>Kapsułki Equoral należy połykać w całości                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Działania niepożądane                                                            | <u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u><br>Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.<br>Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstotliwości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.<br>Po podaniu doustnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. |
| Podmiot odpowiedzialny                                                           | Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                                    | Equoral 25 mg – Pozwolenie nr: 9464<br>Equoral 50 mg – Pozwolenie nr: 9465<br>Equoral 100 mg – Pozwolenie nr: 9466                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2002 r.<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.08.2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Typ procedury                                                                    | Narodowa (NAR) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Status refundacyjny w Polsce                                                     | Katalog A1:<br>137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.<br>138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabela 42. Charakterystyka technologii alternatywnej – mykofenolan mofetylu (CellCept tabletki 250 mg) [45, 86]

| Informacje                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | CellCept 250 mg kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | ATC kod L04AA06<br>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Substancja czynna            | Mykofenolan mofetylu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mechanizm działania          | Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę de novo nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn de novo, podczas gdy |



| Informacje                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki. Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje depryzacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wskazanie do stosowania</b>                                                          | Produkt leczniczy CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Dawkowanie u dorosłych</b>                                                           | <p>Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.</p> <p><b>Stosowanie po przeszczepieniu nerki</b></p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).</p> <p><b>Stosowanie po przeszczepieniu serca</b></p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p><b>Stosowanie po przeszczepieniu wątroby</b></p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> |
| <b>Sposób podawania</b>                                                                 | <p>Stosowanie doustne.</p> <p>Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania. Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, kapsulek nie należy otwierać ani kruszyć, aby uniknąć wdychania i bezpośredniego kontaktu ich zawartości ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Działania niepożądane</b>                                                            | Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                           | Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>                                    | <p>EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsulek)</p> <p>EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsulek)</p> <p>EU/1/96/005/007 CellCept (opakowanie zbiorcze 300 (3x100) kapsulek)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Typ procedury</b>                                                                    | Centralna (CEN) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA</b>                                       | 17.02.2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Status refundacyjny w Polsce</b>                                                     | Katalog A1: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



Tabela 43. Charakterystyka technologii alternatywnej – Cyklofosfamid (Endoxan tabl. drażowane, 50 mg) [49, 48]

| Informacje                    | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać       | Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna  | ATC; L 01 AA 01 Cytostatyki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Substancja czynna             | Cyklofosfamid (Cyclophosphamidum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mechanizm działania           | <p>Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p> <p>Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące. Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.</p>                                                                                                                                                                                                    |
| Wskazanie do stosowania       | <p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa,</li> <li>- Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi, Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegenera</li> <li>- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów: Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dawkowanie i sposób podawania | <p>Cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.</p> <p>Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.</p>                                                                         |
| Działania niepożądane         | <p>Mielotoksyczność. Leukopenia i małopłytkowość (nadir w 7.–14. dniu, powrót do wartości prawidłowych 3–4 tyg. od rozpoczęcia leczenia), niedokrwistość (zwykle po kilku cyklach leczenia). Wtórne zakażenia, niekiedy prowadzące nawet do zgonu, krwawienia. Często nudności i wymioty zależne od dawki (w 50% umiarkowane do ciężkich), rzadko jadłowstręt, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, w pojedynczych przypadkach krwotoczne zapalenie jelita grubego. Często krwotoczne jądrowe zapalenie pęcherza moczowego (zwłaszcza po dużych dawkach), rzadko obrzęk ścian pęcherza, krwawienia podśluzówkowe, zapalenie śródmiąższowe ze zwłóknieniem ścian pęcherza. Rzadko uszkodzenie kanalików nerkowych (szczególnie po zastosowaniu dużych dawek). Hepatotoksyczność; zwiększenie aktywności ALT, AST, GGT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny. Zakrzepica wielkich pni żyły wątrobowej (zespół Budda i Chiariego po podaniu dużych dawek cyklofosfamidu). W pojedynczych przypadkach przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, toksyczno-alergiczny obrzęk płuc. Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, krwotoczne zapalenie mięśnia</p> |



| Informacje                                                                     | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | sercowego, martwica serca, zapalenie osierdzia. Często przemijająca utrata włosów. Sporadycznie zmiany barwnikowe na powierzchni dłoni, stóp i paznokci, zespół Schwartz'a i Barttera (wzmoczone zatrzymywanie wody w wyniku nadmiernego wydzielania ADH), zapalenie skóry i błon śluzowych, reakcje nadwrażliwości z gorączką, wstrząs, przejściowe zaburzenia widzenia, zawroty głowy, ostre zapalenie trzustki. Zaburzenia spermatogenezy (oligospermia, azoospermia) i oogenezy (brak miesiączki). U leczonych cyklofosfamidem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów (raka pęcherza moczowego – szczególnie u chorych, u których wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki). |
| Podmiot odpowiedzialny                                                         | Baxter Polska Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                                  | 02408 (R/2408)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Typ procedury                                                                  | Narodowa (NAR) [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia | 01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008/18.12.2013<br>Data ważności pozwolenia: bezterminowo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Status refundacyjny w Polsce                                                   | Katalog A1: 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Tabela 44. Charakterystyka technologii alternatywnej: Immunoglobulina ludzka (Privigen, 100 mg/ml roztwór do infuzji) [116]

| Informacje                   | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa i postać      | Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny; immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Substancja czynna            | Immunoglobulina ludzka normalna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mechanizm działania          | Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.<br>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych i tym samym pomóc w zwalczaniu infekcji. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wskazanie do stosowania      | <u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał.</li> <li>▪ Wtórny niedobór odporności (SID) u pacjentów cierpiących z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych (PSAF)* lub poziomem IgG w surowicy &lt; 4g/l</li> </ul> <p>*PSAF – nieskuteczność wytworzenia co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu przeciwciał IgG przeciwko antygenowi polisacharydowej i polipeptydowej szczepionki przeciwko pneumokokom.</p> <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.</li> <li>▪ Zespół Guillaina-Barrégo.</li> <li>▪ Choroba Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym).</li> <li>▪ Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.</li> <li>▪ Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN).</li> </ul> |



| Informacje                                                                              | Dane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dawkowanie</b>                                                                       | <p>Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego. W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.</p> <p>Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sposób podawania</b>                                                                 | <p><b>Tylko do podawania dożylnego</b></p> <p>Privigen powinien być podawany w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona do 4,8 ml/kg mc./godz.</p> <p>U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz.</p> <p>Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Działania niepożądane</b>                                                            | <p>W związku z dożylnym podawaniem ludzkiej immunoglobuliny, niekiedy mogą wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna, może wywołać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.</p> <p>Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej, obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym tocznia rumieniowatego skórno - częstość nieznana).</p> <p>Obserwowano przemijające reakcje hemolityczne podczas leczenia immunomodulującego, szczególnie u pacjentów z grupą krwi A, B i AB. Po leczeniu dużymi dawkami immunoglobuliny dożylniej niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji może wystąpić tylko w rzadkich przypadkach.</p> <p>Obserwowano również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek.</p> <p>Bardzo rzadko: ostre przetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) i reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.</p> |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                           | CSL Behring GmbH , Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Niemcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>                                    | <p>EU/1/08/446/001</p> <p>EU/1/08/446/002</p> <p>EU/1/08/446/003</p> <p>EU/1/08/446/004</p> <p>EU/1/08/446/005</p> <p>EU/1/08/446/006</p> <p>EU/1/08/446/007</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Typ procedury</b>                                                                    | Centralna [124]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b> | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r.</p> <p>Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 28 listopada 2017 r.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA</b>                                       | 28.05.2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Status refundacyjny w Polsce</b>                                                     | Refundowana w ramach programu lekowego B.67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [7], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

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

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

- wytyczne EMA: „Guideline on clinical trials in small populations” Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005 [43],
- publikację Thomsen 2020: „Outcome Measures in Clinical Trials of Patients with Myasthenia Gravis” [144].

Przeanalizowano również raport „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny” oraz uwzględnione w nich wytyczne terapeutyczne (Kostera-Pruszczyk 2023) [77] oraz opinie polskich ekspertów klinicznych [8].

Wytyczne metodologiczne EMA zwracają uwagę na problemy związane z badaniami klinicznymi, gdy liczba pacjentów dostępnych (możliwych do włączenia) do badania jest ograniczona. Ze względu na to ograniczoną liczbę pacjentów z chorobami rzadkimi, prowadzenie badań klinicznych w tej populacji chorych związane jest z trudnością znalezienia odpowiedniej grupy badawczej. W przypadku chorób rzadkich nie ma możliwości zwiększenia liczby uczestników. W takich okolicznościach próba obejmująca kilkuset pacjentów może nie być możliwa do przeprowadzenia. W związku z tym prowadzenie, analiza i interpretacja badań w rzadkich stanach może czasami być w różnym stopniu ograniczona przez częstość występowania choroby [43].

Złagodzenie objawów i wynikająca z tego preferencja pacjenta może być cennym punktem końcowym badania, nawet w przypadku braku wykazania korzyści w zakresie progresji choroby lub przeżycia. Jednakże, ponieważ nie odzwierciedla to w pełni wpływu leczenia na postęp choroby lub śmierć, zawsze musi towarzyszyć temu odpowiednie uzasadnienie choroby oraz leczenia. Jeśli jakość życia jest mierzona, zawsze należy ją oceniać za pomocą skali zwalidowanych dla konkretnego leczonego wskazania. Dane dotyczące jakości życia należy w idealnym przypadku traktować jako dowody potwierdzające. Ważna jest również ocena wpływu obserwowanego efektu badania na czynności życia codziennego i funkcjonowanie społeczne [43].

Zmienna natura objawów analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest uogólniona miastenia utrudnia ocenę ciężkości choroby. Deficyty i objawy są mierzone za pomocą zatwierdzonych skali klinicznych. W ostatnich dziesięcioleciach opracowano kilka skali klinicznych odzwierciedlających obiektywne, zgłaszane przez pacjentów i złożone miary ciężkości choroby. **Te zatwierdzone miary wyników są często stosowane jako pierwszorzędowe i drugorzędowe parametry oceny skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych** [144]. Aktualnie w badaniach RCT dla nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu uogólnionej miastении stosuje się



ocenę za pomocą skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) dot. czynności dnia codziennego w miastении (np. w badaniu REGAIN dla ekulizumabu jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto poprawę wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 3 punkty, a w przypadku badania ADPAT dla efgartigimodu alfa o co najmniej 2 punkty od wartości wyjściowej). Z kolei ocena nasilenia klinicznych objawów miastении QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) jest najczęściej stosowana w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w badaniach fazy 3 oraz jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach pilotażowych i badaniach fazy 2. W ostatnich latach organy regulacyjne kładły nacisk na stosowanie wyników zgłaszanych przez pacjentów jako podstawowego parametru skuteczności w badaniach klinicznych [144].

Szczegółowa ocena skuteczności leczenia powinna obecnie obejmować [144]:

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

Polscy klinicyści (prof. Anna Kostera-Pruszczyk, prof. Konrad Rejdak, prof. Agnieszka Słowik) w raporcie z 2023 r. dotyczącym oceny problemów klinicznych oraz społecznych opieki nad pacjentami z miastenią w zakresie efektów zdrowotnych wskazują na następujące kwestie [77]:

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

Ponadto, celem identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej rawulizumabu przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających w ramach aktualnych (2023-2025) analiz AOTMiT (tj. opracowań na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności) dla takich leków jak: Vyvgart® (efgartigimod alfa) [149], Mytelase® (chlorek ambenonu) [8], Rystiggo® (rozanoliksyzumab) [14], rytuksymab [13] ubiegających się o finansowanie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu uogólnionej miastении. Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe to:



**Tabela 45. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu gMG [8]**

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

Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii ekspertów medycznych z dziedziny neurologii oraz chorób rzadkich oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 46).

**Tabela 46. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej**

| Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> (MG-ADL)*,</li> <li>▪ Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> (QMG)*,</li> <li>▪ Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL,</li> <li>○ Odsetek pacjentów z poprawą o ≥5 pkt. wg QMG.</li> </ul> </li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg MD-ADL, QMG,</li> <li>▪ Ocena jakości życia (wg MG-QoL 15r, <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, EQ-5D-5L),</li> <li>▪ Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>),</li> <li>▪ Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony,</li> <li>▪ Utraty pacjentów z badania i/lub leczenia,</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia),</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane wg NCI CTCAE,</li> <li>▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul> |

\* Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej;

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



## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [7], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

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

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

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



## 7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Analizy farmakoekonomiczne dla rawulizumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia (RAV+SoC) we wnioskowanym wskazaniu zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [7],
- Zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw [147],
- Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [128],
- Zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins, 2024) [68],
- Zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [82].

### 7.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR) oraz [REDACTED], spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [118].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej RAV+SoC względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (terapia standardowa i/lub podawanie placebo; PLC+SoC).

Obecne kryteria refundacyjne rawulizumabu w programie lekowym B.157 obejmują jedynie niewielką grupę pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Wnioskuje się o [REDACTED] zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji pacjentów w proponowanym programie lekowym [118].

Analiza kliniczna (AKL) będzie zawierać wszystkie niezbędne komponenty, w tym:

- Przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania zawierającą słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;
  - w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,
- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatora/ów w populacji docelowej (szczegóły w AKL [73]),
- Dodatkowe analizy: ocena długoterminowej efektywności klinicznej na podstawie badań *extension*, ocena efektywności praktycznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla wnioskowanej interwencji z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.
- Ocenę wiarygodności włączonych badań.



## 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl [REDACTED] spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” [118].

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Ultomiris® jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia, względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora wybranego zgodnie z Ustawą o refundacji leków [147] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [128].

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

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

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

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

## 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris® w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” [118].

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

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [7], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata. Ponadto, zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego.



W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z gMG do programu lekowego B.157 nie ulegną zmianie. Osoby chorujące aktywnie od początku (zgodnie z punktem 2 lit. a) proponowanego programu lekowego) szczegółowych kryteriów kwalifikacji) oraz pacjenci długo chorujący w złym stanie klinicznym (zgodnie z punktem 2 lit. c)) – u tych pacjentów przyjęto stosowanie leczenia standardowego.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której od stycznia 2027 r. leczenie produktem Ultomiris® uzyskuje refundację w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinyl, zgodnie z punktem 2 lit. a) i c) proponowanego programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej (1285.0, Rawulizumab).

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



## 8. PICOS – PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

Tabela 47. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia wg schematu PICO(S)

| Kryteria włączenia    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja†</b>     | <p>Populacje docelowa 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 [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [118].</p> <p>Szczegółową definicję populacji docelowej* przyjęto zgodnie z proponowanym programem lekowym B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” [118]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Interwencja</b>    | <p>Produkt leczniczy Ultomiris® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): rawulizumab (RAV) jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL [46].</p> <p>Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowania określony w oparciu o masę ciała pacjenta).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Komparatory</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>, SoC) i/lub podawanie placebo (PLC)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p><b><u>Punkty końcowe analizy klinicznej:</u></b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> (MG-ADL)‡,</li> <li>Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> (QMG)‡,</li> <li>Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z poprawą o ≥3 pkt. wg MG-ADL,</li> <li>Odsetek pacjentów z poprawą o ≥5 pkt. wg QMG.</li> </ul> </li> <li>Odpowiedź na leczenie wg MD-ADL, QMG,</li> <li>Ocena jakości życia (wg MG-QoL 15r, <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, EQ-5D-5L),</li> <li>Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>),</li> <li>Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony,</li> <li>Utraty pacjentów z badania / leczenia,</li> <li>Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia),</li> <li>Zdarzenia niepożądane wg NCI CTCAE,</li> <li>Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zyskane lata życia (ang. <i>life years</i>, LY),</li> <li>Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY).</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym,</li> <li>Koszt inkrementalny.</li> </ul> |
| <b>Typ badań</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne;</li> <li>W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą: <ul style="list-style-type: none"> <li>Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC na podstawie fazy przedłużonej badań RCT</li> <li>Analiza efektywności praktycznej: dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne, badania kohortowe, opisy serii przypadków,</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



| Kryteria włączenia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>o Poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w gMG.</li> </ul> |
| Status publikacji  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                        |

† Niniejsza populacja dotyczy [REDACTED]

[REDACTED] ryteriów kwalifikacji w proponowanym programie lekowym [118]].

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

<sup>^</sup>Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej;

<sup>^</sup>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.



## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Opis stosowanych skali

Tabela 48. Skala MG-ADL [152, 30, 148]

| Domena                                          | 0                | 1                                                  | 2                                                 | 3                                                     |
|-------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Mówienie                                        | W zakresie normy | Przerywana niewyraźna lub nosowa mowa              | Ciągła niewyraźna lub nosowa mowa, ale zrozumiała | Ciągła niewyraźna lub nosowa mowa, lecz nie rozumiała |
| Rzucie                                          | W zakresie normy | Męczliwość przy przyjmowaniu pokarmów stałych      | Męczliwość przy przyjmowaniu pokarmów miękkich    | Zgłębnik żołądkowy                                    |
| Przełykanie                                     | W zakresie normy | Rzadkie epizody zakrztuszenia                      | Częste krztuszenia wymagające zmiany diety        | Zgłębnik żołądkowy                                    |
| Oddychanie                                      | W zakresie normy | Skrócenie oddechu przy wysiłku                     | Skrócenie oddechu w spoczynku                     | Zależność od respiratora                              |
| Pogorszenie zdolności mycia zębów oraz czesania | Brak             | Dodatkowy wysiłek, ale bez konieczności odpoczynku | Wymagany okres odpoczynku                         | Niemожność wykonania jednej z tych czynności          |
| Pogorszenie zdolności do wstania z krzesła      | Brak             | Łagodne, wstaje przy pomocy rąk                    | Umiarkowane, wstaje przy pomocy rąk               | Poważne, potrzebuje pomocy przy wstawaniu             |
| Podwójne widzenie                               | Brak             | Pojawia się, ale nie codziennie                    | Codziennie, ale nie stale                         | Stale                                                 |
| Opadająca powieka                               | Brak             | Pojawia się, ale nie codziennie                    | Codziennie, ale nie stale                         | Stale                                                 |

Tabela 49. Skala QMG [30, 18, 148]

| Domena                                                    | Brak objawów   | Łagodne                       | Umiarkowane          | Poważne                   |
|-----------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Podwójne widzenie w przypadku spojrzenia w lewo lub prawo | 61             | 11-60                         | 1-10                 | spontaniczne              |
| Opadanie powiek (spoglądając w górę)                      | 61             | 11-60                         | 1-10                 | spontaniczne              |
| Napięcie mięśni twarzy                                    | W normie       | Całkowity, słaby, pewien opór | Kompletny, bez oporu | Niekompletny              |
| Przełykanie                                               | W normie       | Rzadkie zakrztuszenia         | Częste zakrztuszenia | Brak możliwości polykania |
| Mówienie (głośne liczenie od 1 do 50)                     | Brak dyzartrii | Dyzartria 30-49               | Dyzartria 10-29      | Dyzartria <9              |
| Prawa ręka wyciągnięta (90° w pozycji siedzącej)          | 240            | 90-239                        | 10-89                | 0-9                       |
| Lewa ręka wyciągnięta (90° w pozycji siedzącej)           | 240            | 90-239                        | 10-89                | 0-9                       |
| Produktywność (vital capacity) (przewidywany %)           | ≥80%           | 65-79%                        | 50-64%               | <50%                      |
| Uchwyt prawej ręki (kg)                                   |                |                               |                      |                           |
| Mężczyzna                                                 | ≥45            | 15-44                         | 5-14                 | 0-4                       |
| Kobieta                                                   | ≥30            | 10-29                         | 5-9                  | 0-4                       |
| Uchwyt lewej ręki (kg)                                    |                |                               |                      |                           |
| Mężczyzna                                                 | ≥35            | 15-34                         | 5-14                 | 0-4                       |
| Kobieta                                                   | ≥25            | 10-24                         | 5-9                  | 0-4                       |
| Głowa podniesiona (45° na plecach)                        | 120            | 30-119                        | 1-19                 | 0                         |
| Prawa noga wyciągnięta (45° na plecach)                   | 100            | 31-99                         | 1-30                 | 0                         |
| Lewa noga wyciągnięta (45° na plecach)                    | 100            | 31-99                         | 1-30                 | 0                         |



Tabela 50. Kwestionariusz MG-QoL15 [127, 38, 21, 148]\*

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

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

Tabela 51. Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigues [99, 60, 148]

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



Tabela 52. Skala MGC (ang. *Miastenia Gravis Composite*) [8]

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

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

Tabela 53. Skala MG Symptoms PRO [123, 29]

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



| Ocena | Podstawowe objawy  | Subdomena                                   | Punktacja | Łączna liczba punktów |
|-------|--------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------------------|
|       |                    | Mięśnie opuszkowe — żucie/połykanie         | 2         |                       |
|       |                    | Mięśnie szyi                                |           |                       |
|       |                    | Mięśnie kończyn dolnych                     | 1         |                       |
|       |                    | Mięśnie kończyn górnych                     | 1         |                       |
|       |                    | Mięśnie oddechowe                           | 1         |                       |
|       | Zmęczenie fizyczne | Ogólne uczucie zmęczenia fizycznego         | 6         |                       |
|       |                    | Osłabienie/ciężkość kończyn dolnych         | 2         |                       |
|       |                    | Osłabienie/ciężkość kończyny górnej         | 2         |                       |
|       |                    | Osłabienie/ociężałość całego ciała          | 2         |                       |
|       |                    | Osłabienie szyi                             | 1         |                       |
|       |                    | Ograniczenia ruchowe spowodowane zmęczeniem | 2         |                       |
|       |                    | <b>Max. łączna liczba punktów</b>           |           | <b>42</b>             |

Tabela 54. Kwestionariusz FACT-F [80]

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



## 9.2. Międzynarodowe wytyczne ICGMMG 2016 (ang. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis*) [132] wraz z aktualizacją z 2020 roku [96]

### Pirydostygmina, kortykosteroidy lub IS

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

Niesteroidowe leki immunosupresyjne (IS) powinny być stosowane:

- Samodzielnie w razie przeciwwskazań lub odmowy stosowania kortykosteroidów
- W połączeniu, gdy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych steroidów jest wysokie ze względu na współistniejące choroby
- Dodane do terapii z kortykosteroidami w przypadku pojawienia się znaczących działań niepożądanych lub odpowiedź na kortykosteroidy jest nie wystarczająca lub dawka kortykosteroidów nie może być zmniejszona, z powodu nawrotu objawów

### Niesteroidowe terapie immunosupresyjne (IS)

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

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

### Oporna postać MG

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

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

### Tymektomia

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



W 2020 roku uaktualniono wcześniejsze zalecenia dotyczące tymektomii. Sformułowano nowe zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu, ekulizumabu i metotreksatu, a także takich zagadnień, jak: wczesna terapia immunosupresyjna miastonii ocznej oraz miastenia związana z leczeniem inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego.

#### Rytuksymab

1. Rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję leczenia u pacjentów z miastenią z przeciwciałami anty-MuSK, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi klinicznej na początkową terapię immunosupresyjną (ocena: mediana 9; zakres 6–9);
2. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastonii z przeciwciałami anty-AChR jest niepewna. Rytuksymab stanowi opcję leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują innych leków immunosupresyjnych lub leki te okazały się u nich nieskuteczne (ocena: mediana 8; zakres 4–9).

#### Metotreksat

Metotreksat przyjmowany doustnie można rozważyć jako środek ograniczający dawkę kortykosteroidów u pacjentów z miastenią uogólnioną, u których inne leki zmniejszające zapotrzebowanie na kortykosteroidy okazały się nieskuteczne lub nie były tolerowane (ocena: mediana 9; zakres 5–9);

#### Ekulizumab

1. Ekulizumab należy rozważyć w terapii ciężkiej, opornej na leczenie miastonii uogólnionej z przeciwciałami anty-AChR (ocena: mediana 9; zakres: 2–9);
2. Ekulizumab należy rozważać u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć założonych celów leczenia za pomocą innych metod immunoterapii (ocena: mediana 9, zakres 5–9). 3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy się zastosować do wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (ocena: mediana 9; zakres 8–9).

#### Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. immune checkpoints, ICP)

1. Rozpoznana wcześniej miastenia nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia inhibitorami ICP, przynajmniej u pacjentów, u których jest ona odpowiednio opanowana (stan minimalnych objawów lub lepszy) (ocena: mediana 8; zakres 5–9);
2. U pacjentów z jawną klinicznie miastenią w czasie leczenia inhibitorami ICP konieczne może być wczesne intensywne leczenie kortykosteroidami w dużej dawce w połączeniu z wymianą osocza lub dożylnymi immunoglobulinami. Decyzja o wycofaniu inhibitorów ICP zależy od stanu onkologicznego (ocena: mediana 8; zakres 7–9).

#### Tymektomia

1. (a) U pacjentów w wieku 18–50 lat z uogólnioną miastenią z przeciwciałami anty-AChR bez grasiczaka tymektomię należy rozważyć we wczesnym okresie choroby w celu uzyskania lepszych efektów klinicznych oraz zminimalizowania konieczności stosowania immunoterapii i ograniczenia hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (ocena: mediana 9; zakres 2–9);  
(b) Tymektomię należy zdecydowanie rozważyć u pacjentów z uogólnioną miastenią z przeciwciałami anty-AChR, u których odpowiednie początkowe leczenie immunosupresyjne okazało się nieskuteczne lub spowodowało nietolerowane działania niepożądane (ocena: mediana 9; zakres 5–9).
2. Tymektomia w leczeniu miastonii jest zabiegiem planowym, który należy wykonać, kiedy pacjent jest w stabilnym stanie i może bezpiecznie przeżyć zabieg związany z bólem pooperacyjnym i czynnikami mechanicznymi, mogącymi pogorszyć czynność oddechową (ocena: mediana 9; zakres 8–9)

#### Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji

Zasady oceny: członkowie panelu ocenili każde zalecenie za pomocą 9-punktowej skali (1–3: nieodpowiednie, 4–6: niepewne, 7–9: odpowiednie). Dla każdego zalecenia wyliczono medianę oraz zakres oceny odpowiedności i zgodności według metody RAM. W nawiasach podano medianę oraz zakres ocen. Ocenę można rozumieć jako zgodność konsensusu eksperckiego.



### 9.3. National Organization for Rare Disorders (NORD 2022 [104])

W dokumencie przedstawiono informacje dot. leczenia miastenii. Decyzje dotyczące specyficznego leczenia opierają się na indywidualnej charakterystyce każdego pacjenta.

Początkowe leczenie zwykle obejmuje stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, które zwiększają siłę mięśni poprzez zapobieganie normalnemu rozpadowi neuroprzekaźnika acetylocholin. Stosuje się głównie pirydostygminę w postaci doustnej.

U wielu pacjentów z miastenią terapia lekami zmniejszającymi aktywność układu odpornościowego (terapia immunosupresyjna) również przynosi poprawę. Środki, które można łączyć z inhibitorami cholinesterazy, mogą one obejmować kortykosteroidy (np. prednizon) lub niektóre inne leki immunosupresyjne, zwłaszcza azatioprynę, mykofenolan mofetylu, takrolimus i cyklosporynę.

U osób z autoimmunologiczną miastenią, plazmafereza, czyli wymiana osocza może złagodzić objawy choroby. Zapewniając krótkotrwałą redukcję poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin, plazmafereza może być skuteczna jako tymczasowa terapia u osób z ciężkimi objawami lub jako pomoc w leczeniu przełomu miastenicznego. Ponadto można zalecić plazmaferezę, aby poprawić stan chorego przed poddaniem się chirurgicznemu usunięciu grasicy.

Wlew przeciwciał (immunoglobulin) uzyskanych od tysięcy krwiodawców oraz poprzez oczyszczenie płynnej części krwi (dożylna immunoglobulina, IVIg) może być również stosowana jako terapia tymczasowa przed chirurgicznym usunięciem grasicy lub u osób, które doświadczają okresów silnego osłabienia mięśni.

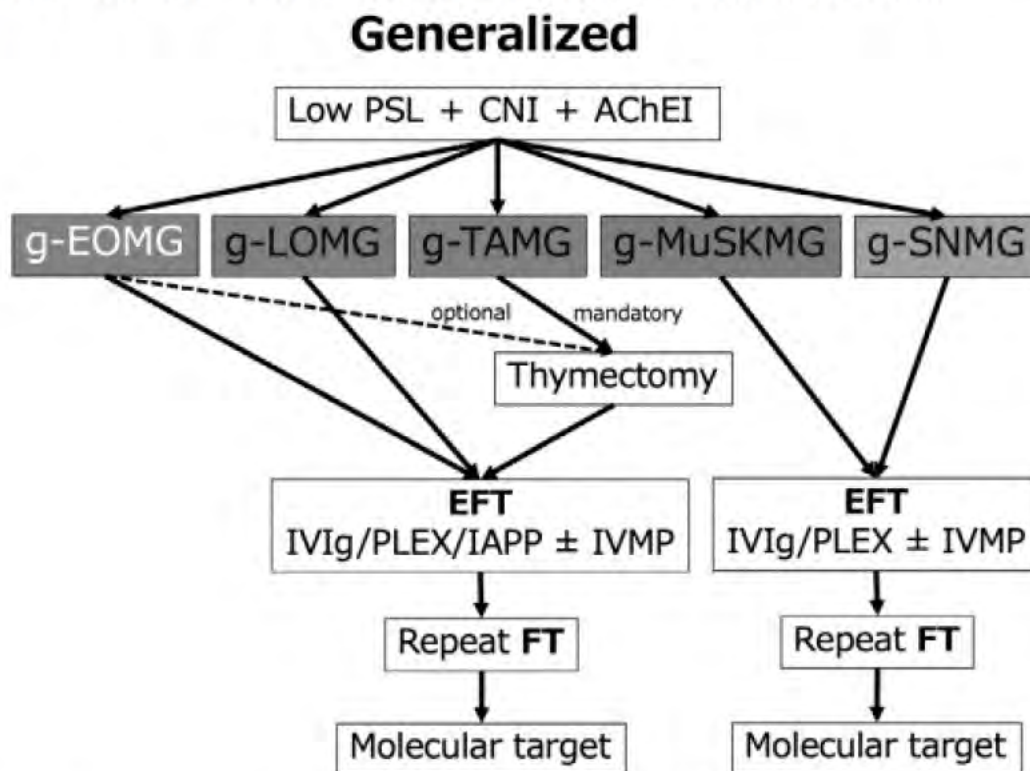
Soliris (ekulizumab) jest przeznaczony do leczenia uogólnionej miastenii (gMG) u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR). Jego stosowanie jest zwykle ograniczone do leczenia pacjentów, u których inne terapie okazały się być nieskuteczne. U pacjentów z MG, aby utrzymać sprawność ruchową zaleca się fizjoterapię, prowadzoną w sposób ograniczający nadmierny wysiłek.

### 9.4. Japońskie wytyczne 2022 [95]

Japońskie wytyczne *Murai 2022* [95] rekomendują stosowanie **ekulizumabu** u pacjentów z miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR). Lek ten należy zastosować tylko wtedy, gdy leczenie **immunoglobuliną (IVIg)** lub **plazmaferezą** okaże się nieskuteczne. Dodatkowo, co najmniej na dwa tygodnie przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem należy zaszczepić się przeciwko *Neisseria meningitidis*, ponieważ w trakcie leczenia immunogenność wobec tej bakterii słabnie. Niniejsze wytyczne nie wymieniają ocenianej interwencji – rawulizumabu w zakresie leczenia gMG [95]. Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm leczenia miastenii.



Wykres 6. Algorytm leczenia uogólnionej postaci miastonii wg japońskich wytycznych z 2022 r. [95]



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

## 9.5. Zidentyfikowane wytyczne w odpowiedzi na MW

W wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej dnia 14.05.2026 r. zidentyfikowano 6 wytycznych klinicznych:

- Wytyczne *Delphi Consensus* z 2026 roku [162];
- Wytyczne włoskie z 2026 roku [163];
- Wytyczne portugalskie z 2026 roku [164];
- Wytyczne opracowane przez specjalistów z Arabii Saudyjskiej w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych i medycyny elektrodiagnostycznej oraz ekspertów neuromięśniowych z regionu Zatoki Perskiej z 2025 roku (SANEM 2025) [165];
- Wytyczne izraelskie z 2025 roku [166];
- Wytyczne greckie z 2025 roku [167].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono krótkie podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych wraz z kluczowymi rekomendacjami dotyczącymi postępowania terapeutycznego.



### 9.5.1. Wytyczne *Delphi Consensus* z 2026 roku [162]

Wytyczne opracowane w formie konsensusu *Delphi* 2026 [162] podkreślają, że leczenie MG powinno być silnie zindywidualizowane i dostosowane do profilu pacjenta. Eksperci uznają, że standardowe terapie (np. sterydy, immunosupresja, IVIg czy plazmafereza) pozostają podstawą leczenia, ale **coraz większą rolę odgrywają nowoczesne terapie celowane**, takie jak **inhibitory C5 i FcRn**, szczególnie u pacjentów z ciężką, oporną lub trudną do kontrolowania postacią choroby.

Zgodnie z niniejszym konsensusem, do włączenia terapii innowacyjnych kwalifikują się przede wszystkim chorzy z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia, z nasilonymi działaniami niepożądanymi leków standardowych lub wymagający szybkiej poprawy klinicznej. Podkreślono również znaczenie jakości życia pacjenta jako ważnego czynnika decyzyjnego, choć w praktyce klinicznej nadal jest on słabo uwzględniany.

Eksperci wskazują, że ważnym elementem strategii leczenia jest ograniczanie długotrwałej terapii steroidami, szczególnie gdy ich dawka przekracza około 10 mg dziennie lub nie udaje się jej zmniejszyć w ciągu kilku miesięcy. W takich sytuacjach należy rozważyć leczenie oszczędzające sterydy lub zmianę terapii. Konsensus określa także sytuacje, w których należy zmienić leczenie, takie jak częste zaostrzenia, hospitalizacje, brak skuteczności dotychczasowej terapii lub istotne działania niepożądane.

Kwestionariusz *Delphi* 2026 miał na celu identyfikację pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy najbardziej skorzystają z nowoczesnych terapii oraz określenie optymalnego momentu ich wdrożenia. Obejmował on różne scenariusze kliniczne, takie jak zaostrzenia choroby, brak odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, działania niepożądane terapii standardowej oraz stopień zależności od steroidów. Eksperci oceniali także preferowane opcje terapeutyczne w tych sytuacjach. Szczególnie wysoką zgodność uzyskano dla stosowania **inhibitorów C5**, zwłaszcza jako leczenie drugiej linii u pacjentów opornych na standardowe metody oraz w ciężkim przebiegu choroby. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku rytuksymabu w niektórych wskazaniach nie osiągnięto konsensusu, co odzwierciedla większą niejednoznaczność opinii ekspertów co do jego zastosowania w określonych sytuacjach klinicznych (szczegóły przedstawiono poniżej).



**Wykres 7. Pytania ankiety Delphi ukierunkowane na identyfikację profili pacjentów najlepiej kwalifikujących się do leczenia nowoczesnymi terapiami [162]**

| N. | Delphi survey question/statement                                                                                                                                                                                                                   | Consensus* (%) |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | For AChR-ab-positive gMG patients experiencing myasthenic exacerbation or crisis, the most appropriate treatment option is                                                                                                                         |                |
|    | (a) PLEX                                                                                                                                                                                                                                           | 100%           |
|    | (b) FcRni                                                                                                                                                                                                                                          | 88%            |
|    | (c) IVIg                                                                                                                                                                                                                                           | 81%            |
|    | (d) C5i                                                                                                                                                                                                                                            | 81%            |
|    | (e) Steroid pulse therapy                                                                                                                                                                                                                          | 75%            |
|    | (f) Rituximab                                                                                                                                                                                                                                      | No consensus   |
| 2  | For gMG patients considered non-responders to conventional first-line treatments [of crisis/exacerbation <sup>b</sup> ; e.g., IVIg, PLEX, and steroid pulse] of a myasthenic exacerbation or crisis, the most appropriate second-line treatment is |                |
|    | (a) C5i                                                                                                                                                                                                                                            | 94%            |
|    | (b) FcRni                                                                                                                                                                                                                                          | 81%            |
|    | (c) Rituximab                                                                                                                                                                                                                                      | 81%            |
| 3  | For severe AChR-ab-positive gMG, adding novel therapy options to the standard of care is considered, especially in these patient profiles                                                                                                          |                |
|    | (a) Patients who have intolerable side effects from standard immunosuppressants                                                                                                                                                                    | 100%           |
|    | (b) Patients who have persistent hard-to-control symptoms                                                                                                                                                                                          | 88%            |
|    | (c) Patients with multiple comorbidities                                                                                                                                                                                                           | 75%            |
|    | (d) Patients with comorbid autoimmune conditions                                                                                                                                                                                                   | No consensus   |
| 4  | Patient-reported quality of life and personal experiences with the disease, along with objective clinical assessments, are given significant weight when considering the use of a novel therapy in gMG treatment                                   | 81%            |
| 5  | The level of steroid dependence that strongly indicates the time to initiate steroid-sparing treatment is                                                                                                                                          |                |
|    | (a) Long-term steroid use between 5 and 10mg/day (prednisone equivalent)                                                                                                                                                                           | No consensus   |
|    | (b) Long-term steroid use of >10 mg/day (prednisone equivalent)                                                                                                                                                                                    | 81%            |
| 6  | For severe AChR-ab-positive gMG patients, adding novel therapy options to standard of care is considered especially appropriate in these events                                                                                                    |                |
|    | (a) Where consistent symptom control is of utmost importance                                                                                                                                                                                       | 81%            |
|    | (b) Where rapid symptom control is of utmost importance                                                                                                                                                                                            | 75%            |
|    | (c) Where long-term durable symptom control is of utmost importance                                                                                                                                                                                | No consensus   |

Poziom konsensusu obliczano jako odsetek uczestników (łącznie N=16), którzy zgadzali się lub zdecydowanie zgadzali się z danym stwierdzeniem.

<sup>a</sup> Stwierdzenia uporządkowano według procentu uzyskanego konsensusu w celu poprawy czytelności. Uczestnicy panelu mogli odpowiadać na pytania w innej kolejności niż w oryginalnym kwestionariuszu ankiety, co wskazano w materiałach uzupełniających.

<sup>b</sup> Pierwotna ankieta nie zawierała tego sformułowania. Jednak pracownicy ochrony zdrowia, przyjęli kontekst pacjenta w zaostrzeniu lub przełomie choroby. W związku z tym pytanie zostało tu odpowiednio zmodyfikowane.

### 9.5.2. Wytyczne włoskie z 2026 roku [163]

Wytyczne włoskie [163] stanowią aktualizację wcześniejszych rekomendacji z 2019 roku i obejmują całościowe podejście do diagnostyki i leczenia miastonii, uwzględniające zarówno klasyczne, jak i nowe terapie. Celem leczenia jest osiągnięcie stabilnej kontroli objawów i jak najlepszej jakości życia przy minimalnych działaniach niepożądanych.



Wytyczne wskazują również na rosnącą rolę terapii celowanych, w tym **inhibitorów dopełniacza (C5), inhibitorów FcRn i terapii deplecyjnych limfocytów B**, które stosuje się jako leczenie uzupełniające u pacjentów z cięższym lub opornym przebiegiem choroby. Jednocześnie podkreślono konieczność ich integracji z terapią standardową oraz potrzebę oceny bezpieczeństwa (np. szczepienia, profilaktyka zakażeń).

Należy podkreślić, że terapia rytuksymabem według niniejszych włoskich wytycznych z 2026 r., pozostaje terapią stosowaną *off-label*.

Całość wytycznych akcentuje potrzebę indywidualizacji terapii oraz bezpiecznej integracji nowych leków z dotychczasowymi schematami leczenia w warunkach praktyki klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów dopełniacza w gMG.

**Tabela 55. Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów dopełniacza w uogólnionej miastonii (gMG) [163]**

| Stwierdzenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zakres głosów                                                | Zgodność (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Stosowanie inhibitorów dopełniacza C5 jest ograniczone do uogólnionej miastonii z przeciwciałami przeciw receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+) i zgodnie z warunkami rejestracyjnymi leki te są stosowane jako terapia dodana do standardowej immunosupresji.                                                                       | Zdecydowanie się zgadzam                                     | 100%         |
| 2. Wykazano, że inhibitory dopełniacza są skuteczne w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii i przełomów miastenicznych w badaniach niekontrolowanych i opisach przypadków. Ich zastosowanie jako terapii ratunkowej jest uzasadnione u pacjentów niereagujących na standardowe leczenie (IVIg, PLEX) lub z przeciwwskazaniami do niego. | Zgadzam się /<br>Zdecydowanie się zgadzam                    | 100%         |
| 3. Stosowanie inhibitorów dopełniacza może być uzasadnione u pacjentów z AChR-Ab+ gMG, u których dochodzi do pogorszenia w trakcie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, ze względu na ciężki przebieg i wysoką śmiertelność w tej sytuacji.                                                               | Zgadzam się /<br>Zdecydowanie się zgadzam                    | 100%         |
| 4. W dokumentach rejestracyjnych nie określono czasu trwania terapii. Strategie leczenia przerywanego powinny być opracowywane na podstawie danych z literatury, doświadczenia klinicznego oraz przyszłych badań prospektywnych i randomizowanych.                                                                                      | Nie zgadzam się<br>Zgadzam się /<br>Zdecydowanie się zgadzam | 6%<br>94%    |

### 9.5.3. Wytyczne portugalskie z 2026 roku [164]

Wytyczne portugalskie z 2025 r. (PNS 2026) [164] przedstawiają usystematyzowane, etapowe podejście do leczenia MG, łączące klasyczne terapie z nowoczesnymi lekami biologicznymi, dostosowane do ciężkości choroby oraz typu przeciwciał.

Podstawą leczenia jest terapia objawowa i immunosupresyjna. U wszystkich pacjentów rozpoczyna się leczenie **pirydostygminą**, która poprawia przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i jest stosowana szczególnie na początku terapii. U pacjentów bezobjawowych zaleca się stopniową redukcję dawki pirydostygminy, aż do jej całkowitego odstawienia, co może stanowić wskaźnik osiągnięcia kontroli choroby. W przełomie miastenicznym wymagającym wentylacji mechanicznej lek należy czasowo odstawić ze względu na ryzyko zwiększonej sekrecji oskrzelowej i skurczu oskrzeli. Podkreśla się również, że nie zaleca się stosowania innych leków w leczeniu objawowym MG.

W przypadku utrzymywania się objawów konieczne jest włączenie leczenia immunosupresyjnego. **Glikokortykosteroidy** stanowią leczenie pierwszej linii, stosowane szczególnie u pacjentów z postacią uogólnioną lub bardziej nasilonymi objawami. Leczenie immunosupresyjne należy rozważyć także u pacjentów z łagodnymi, lecz uciążliwymi objawami, w tym w ocznej postaci MG, jeżeli nie udaje się uzyskać kontroli choroby przy użyciu samej pirydostygminy. W przypadku umiarkowanej (MGFA III) lub ciężkiej (MGFA IV–V) postaci choroby immunosupresję należy wdrożyć od początku terapii. Dawkowanie jest stopniowo zwiększane do uzyskania



kontroli choroby, a następnie redukowane do możliwie najniższego skutecznego poziomu. W łagodniejszych postaciach zaleca się stopniową eskalację dawki prednizolonu (np. do 1 mg/kg m.c.), natomiast w ciężkich postaciach, szczególnie z zajęciem opuszkowym, konieczna jest hospitalizacja oraz skojarzenie z terapią o szybkim działaniu (IVIg lub plazmafereza). Należy również uwzględnić zwiększone ryzyko działań niepożądanych długotrwałej steroidoterapii, takich jak cukrzyca, osteoporoza czy jaskra.

W celu ograniczenia toksyczności steroidów stosuje się **leki immunosupresyjne** oszczędzające steroidy, takie jak **azatiopryna** lub **mykofenolan mofetylu**. Są one włączane w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, działań niepożądanych lub potrzeby redukcji dawki steroidów. Mogą być również stosowane od początku terapii w skojarzeniu ze steroidami u pacjentów z wysokim ryzykiem działań niepożądanych lub przewidywaną niewystarczającą skutecznością monoterapii. Azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią leki pierwszego wyboru w tej grupie, natomiast metotreksat może być rozważany jako alternatywa. Nie zaleca się stosowania więcej niż dwóch nieskutecznych tradycyjnych leków immunosupresyjnych sekwencyjnie.

W ostrych stanach (zaostrenia, przełom miasteniczny) zaleca się leczenie o szybkim działaniu, głównie **immunoglobuliny dożylnie (IVIg)** lub **plazmaferezę**, stosowane jako terapia ratunkowa lub pomostowa. Metody te mogą być również stosowane jako leczenie pomostowe do czasu wystąpienia efektu terapii immunosupresyjnej, natomiast ich przewlekłe stosowanie powinno być ograniczone do wybranych, opornych przypadków.

W wytycznych podkreślono istotną rolę **rytuksymabu**, który jest leczeniem z wyboru w miastenii z przeciwciałami anty-MuSK w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji steroidów. W miastenii anty-AChR dodatniej może być stosowany w wybranych przypadkach, w tym jako terapia dodana lub alternatywa dla steroidów, a także jako opcja pierwszego rzutu w sytuacjach szczególnych (np. w przypadku odmowy lub braku współpracy pacjenta).

Wytyczne szczegółowo określają także zasady wyboru między nowoczesnymi terapiami celowanymi. Podkreślono, że **inhibitory dopełniacza (C5)** są wskazane wyłącznie u pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-dodatnią, natomiast **antagoniści FcRn** mogą być stosowani również w innych podtypach serologicznych. Na podstawie dostępnych danych uznano, że obie klasy leków cechują się porównywalną skutecznością w AChR-dodatniej MG, dlatego decyzja terapeutyczna powinna uwzględniać przede wszystkim profil bezpieczeństwa oraz schemat dawkowania. Leczenie tymi lekami jest **zalecane** szczególnie w przypadkach wymagających szybkiej i skutecznej kontroli choroby, w tym przy braku odpowiedzi na steroidy, rytuksymab lub tradycyjne leki immunosupresyjne, a także w ciężkich postaciach choroby i przełomie miastenicznym. W praktyce klinicznej rekomenduje się ich stosowanie głównie jako terapii pomostowej (ang. *bridging therapy*).

W obrębie antagonistów FcRn wybór między **efgartigimodem** (podawanym dożylnie lub podskórnym) a **rozanoliksyzumabem** (podawanym podskórnym) powinien być zindywidualizowany i uwzględniać preferencje pacjenta dotyczące drogi podania, częstotliwości leczenia oraz jego współpracę terapeutyczną.

**W przypadku inhibitorów C5, ze względu na korzystniejsze schematy dawkowania, preferowanym lekiem jest rawulizumab w porównaniu z ekulizumabem.** Z kolei **zilukoplan** może stanowić odpowiednią alternatywę w wybranych przypadkach, w zależności od preferencji pacjenta oraz jego możliwości przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W ocenie skuteczności terapii zaleca się stosowanie standaryzowanych skali klinicznych, takich jak MG-ADL ( $\geq 2$ -punktowa poprawa) lub MGC ( $\geq 3$ -punktowa poprawa).

Leczenie inhibitorami C5 wymaga wdrożenia odpowiednich działań profilaktycznych, w tym obowiązkowych szczepień przeciw *Neisseria meningitidis* ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń bakteriami otoczkowymi. W przeciwieństwie do nich, antagoniści FcRn nie wymagają rutynowych badań laboratoryjnych ani specyficznej profilaktyki szczepiennej.



Istotnym elementem postępowania jest również tymektomia, która jest bezwzględnie wskazana u pacjentów z grasiczakiem. U pacjentów bez grasiczaka może być rozważana w uogólnionej MG z przeciwciałami anty-AChR, natomiast nie jest rekomendowana w MG z przeciwciałami anty-MuSK lub LRP4.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub minimalnych objawów choroby przy jak najmniejszym obciążeniu terapią, a wszystkie decyzje terapeutyczne powinny być indywidualizowane i oparte na ocenie odpowiedzi klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia.

#### 9.5.4. Wytyczne SANEM z 2025 r. (Arabia Saudyjska) [165]

Zgodnie z wytycznymi SANEM 2025 opracowanymi przez specjalistów z Arabii Saudyjskiej w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych i medycyny elektrodiagnostycznej oraz ekspertów neuromięśniowych z regionu Zatoki Perskiej [165], leczenie miastonii ma charakter stopniowy i jest dobierane indywidualnie w zależności od ciężkości choroby oraz odpowiedzi pacjenta na terapię. Dodatkowo podkreślono, że wybór leczenia powinien uwzględniać aktywność choroby, podtyp serologiczny oraz wcześniejszą odpowiedź na leczenie.

Podstawą leczenia jest początkowo terapia objawowa z wykorzystaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, przede wszystkim **pirydostryminy**, która poprawia przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i łagodzi objawy osłabienia mięśni.

Jeżeli to leczenie jest niewystarczające, stosuje się **terapię immunosupresyjną**. Najważniejszą rolę odgrywają **glikokortykosteroidy**, które zmniejszają aktywność układu odpornościowego i stan zapalny. Często łączy się je z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna czy mykofenolan mofetylu, szczególnie u pacjentów z uogólnioną postacią choroby.

W sytuacjach ciężkich lub nagłych, gdy konieczne jest szybkie działanie (np. trudności w oddychaniu lub połykaniu), stosuje się leczenie ratunkowe, tj. **dożylną immunoglobulinę (IVIG)** lub **plazmaferezę**, które szybko zmniejszają ilość krążących przeciwciał.

U części pacjentów stosuje się również **leczenie chirurgiczne (tymektomię)**, szczególnie w przypadku obecności grasiczaka lub niektórych postaci uogólnionej choroby.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie mają nowoczesne terapie celowane, są to m.in. inhibitory receptora Fc noworodków (FcRn) (**efgartigimod**, **rozanoliksyzumab**) oraz inhibitory składowej C5 (**ekulizumab**, **rawulizumab**, **zilukoplan**).

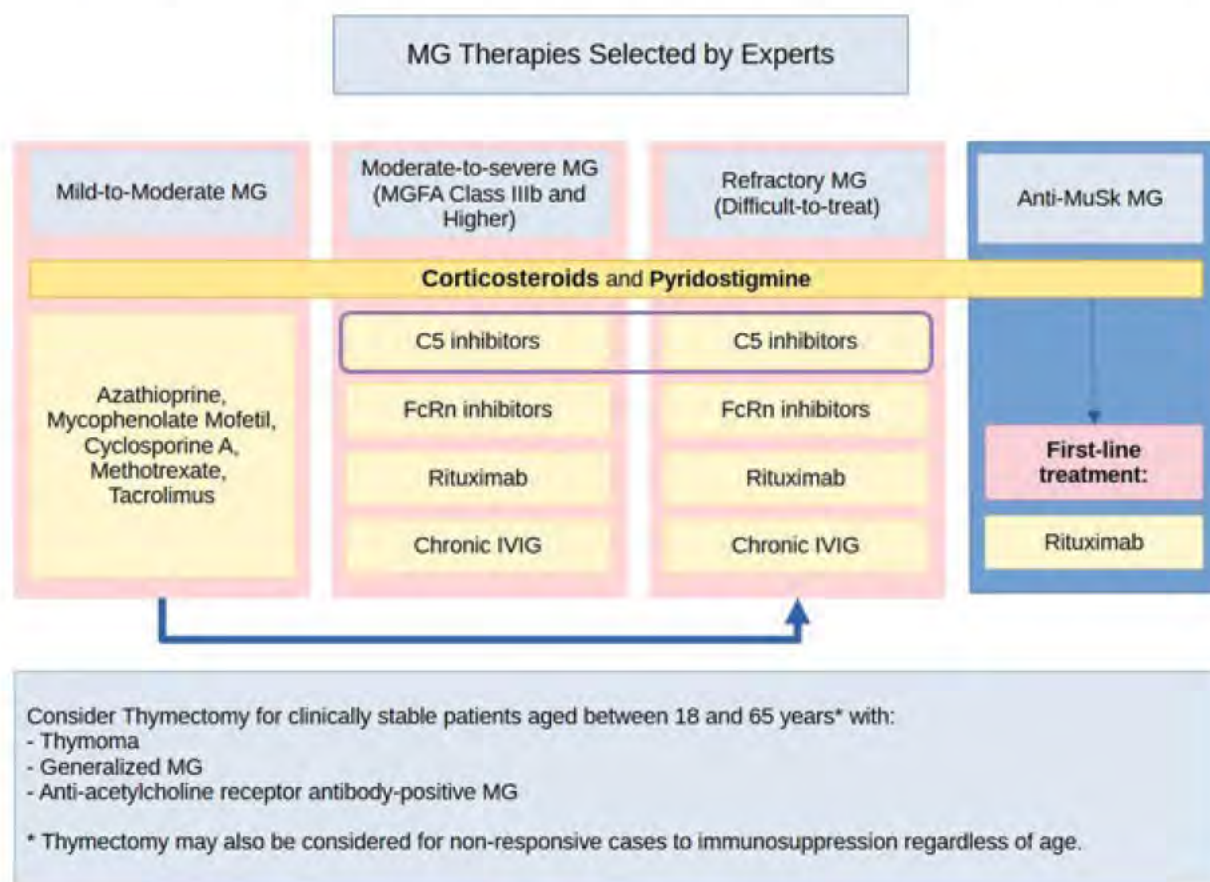
Rytuksymab zalecany u pacjentów z **miastenią anty-MuSK** (pierwsza linia leczenia) oraz w wybranych przypadkach miastonii odpornej lub wysoce aktywnej. Zaznaczono, że **nie osiągnięto konsensusu** wśród ekspertów co do rekomendowania terapii RTX jako leczenia pierwszej linii o charakterze modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z wysoko aktywną miastenią dodatnią w zakresie przeciwciał anty-AChR, anty-LRP4, seronegatywną lub oporną na leczenie — zasugerowano, że zastosowanie tej terapii może być uzasadnione w wybranych sytuacjach klinicznych. W takich przypadkach decyzja o rozpoczęciu leczenia RTX powinna mieć charakter zindywidualizowany i być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem jego specyficznych cech klinicznych oraz charakterystyki choroby. Jednocześnie **osiągnięto formalny konsensus** co do stosowania rytuksymabu jako terapii pierwszej linii u pacjentów z MG dodatnią w zakresie przeciwciał anty-MuSK.

Podsumowując, leczenie miastonii obejmuje zarówno klasyczne metody (objawowe i immunosupresyjne), jak i nowoczesne terapie biologiczne, przy czym inhibitory FcRn i C5 stanowią ważne uzupełnienie w przypadkach bardziej zaawansowanych lub opornych na standardowe leczenie [165].

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 8. Wybór ekspertów dotyczący najważniejszych terapii uzupełniających leczenie objawowe dla różnych stopni nasilenia MG [165]



#### 9.5.5. Wytyczne izraelskie z 2025 roku [166]

Wytyczne izraelskie (NGI 2025) [166], przedstawiają kompleksowe podejście do diagnostyki i leczenia miastonii, oparte na klasyfikacji według przeciwciał, nasilenia choroby i odpowiedzi na leczenie. Podkreślają konieczność wczesnego wdrażania skutecznej terapii oraz dążenie do remisji lub stanu minimalnych objawów przy ograniczeniu działań niepożądanych. Zaleca się, aby dobór leczenia był uzależniony od aktywności choroby, podtypu serologicznego oraz odpowiedzi na wcześniejsze terapie, z możliwością wczesnej eskalacji leczenia w przypadku braku skutecznej kontroli.

Podstawą terapii jest leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy (np. **pirydostygminy**), które poprawiają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W przypadku objawów uogólnionych włącza się leczenie immunosupresyjne, przede wszystkim **glikokortykosteroidy**, a następnie leki oszczędzające steroidy (np. **azatiopryna**, **mykofenolan**). Zaleca się stopniowe wprowadzanie steroidów w celu ograniczenia ryzyka początkowego pogorszenia objawów oraz przełomu miastenicznego. Długoterminowo dąży się do redukcji dawki prednizonu do poziomu poniżej 10 mg/dobę (optymalnie 5–7,5 mg/dobę).

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub ciężkim przebiegiem choroby stosuje się leczenie intensywniejsze, w tym **IVIg lub plazmaferezę** w zaostrzeniach oraz **nowoczesne terapie celowane**. IVIg oraz plazmafereza mogą być stosowane nie tylko w przełomach miastenicznych, ale również jako terapia pomostowa podczas wdrażania leczenia immunosupresyjnego, szczególnie ze względu na opóźniony początek działania leków oszczędzających steroidy.



Coraz większe znaczenie mają leki biologiczne, takie jak **inhibitory FcRn** czy **inhibitory dopełniacza (C5)**, które stosuje się u chorych z postacią oporną lub ciężką, jako leczenie uzupełniające. Leczenie biologiczne może być włączane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, a jego zastosowanie rozważa się także u pacjentów z przewlekłym przebiegiem choroby lub po licznych hospitalizacjach.

Podsumowując, w wytycznych izraelskich **inhibitory C5** zajmują ważne miejsce jako skuteczna, zaawansowana opcja terapeutyczna, szczególnie u pacjentów z **wysoką aktywnością choroby** lub ciężkim, opornym przebiegiem choroby, przy jednoczesnym podkreśleniu konieczności odpowiedniej kwalifikacji chorych i monitorowania bezpieczeństwa terapii [166]. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami C5 konieczne jest wdrożenie profilaktyki zakażeń meningokokowych, w tym szczepień ochronnych lub profilaktyki antybiotykowej.

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia MG w zależności od typu klinicznego, stopnia zaawansowania choroby oraz obecności przeciwciał przedstawiono w tabeli poniżej.

**Wykres 9. Zalecenia dotyczące leczenia w zależności od typu klinicznego, stopnia zaawansowania i obecności przeciwciał [166]**

| Clinical type | Disease severity            | Abs              | First-line Rx                                      | Second-line Rx                                                               | Additional options                            |
|---------------|-----------------------------|------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Ocular        | Mild/Moderate               | Any              | Pyridostigmine                                     | Glucocorticoids ± azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate          | Surgery-oculoplastic surgery                  |
| Generalized   | Mild/Moderate               | AChR-Ab positive | Glucocorticoids ± azathioprine; thymectomy         | Glucocorticoids ± mycophenolate mofetil, methotrexate, Rituximab, tacrolimus | ±Additional glucocorticoids, PE, IVIg         |
|               | Mild/Moderate               | MuSK-Ab positive | Glucocorticoids ± azathioprine                     | Glucocorticoids ± Rituximab                                                  | PE, IVIg                                      |
|               | Highly active or Refractory | AChR-Ab positive | Complement inhibitors; FcRn modulators; thymectomy | Complement inhibitors/ FcRn modulators ± immune suppressants/Rituximab       | ±Additional glucocorticoids, cyclophosphamide |
|               | Highly active or Refractory | MuSK-Ab positive | Rituximab                                          | FcRn modulators plasmapheresis; cyclophosphamide                             | ±Additional glucocorticoids                   |
| Crisis        | —                           | Any              | IVIg; plasmapheresis; Glucocorticoids therapy      | FcRn modulators, complement inhibitors                                       |                                               |

Patients are considered for advanced therapies if they have:

(a) ≥MGFA IIb or ≥2 severe exacerbations within 1 year despite adequate trials of conventional treatment and /or inability to reduce corticosteroids.  
(b) Persistent daily living symptoms [≥MGFA IIa] plus ≥2 crisis in 12 months; or.

(c) Ongoing symptoms [≥MGFA IIa] despite >2 years of adequate therapy.

MGFA reflects current severity, not historical peak. Double seronegative and LRP4-positive MG are treated like AChR-Ab-positive MG. The efficacy of newer biologic therapies in these subgroups has not been established through dedicated clinical trials. Treatment decisions in such cases should therefore rely on clinical judgment and expert consensus until more specific evidence becomes available. Early steroid-sparing strategies are preferred. Some therapies listed may be off-label or reimbursement-dependent.

AChR, acetylcholine receptor; IVIg, intravenous immunoglobulin; LRP4, lipoprotein receptor-related protein 4; MG, Myasthenia gravis; MGFA, MG Foundation of America; MuSK, Muscle-specific kinase; PE, plasma exchange.

### 9.5.6. Wytyczne greckie z 2025 roku [167]

Wytyczne opracowane przez *Helleńskie Towarzystwo Neurologiczne* (HNS 2025) [167] mają charakter konsensusowego opracowania eksperckiego i nie stanowią sztywnego algorytmu terapeutycznego. Ich celem jest przedstawienie ogólnych ram postępowania klinicznego opartych na aktualnych dowodach naukowych oraz doświadczeniu klinicznym ekspertów. Dokument został przygotowany w oparciu o krytyczny przegląd dostępnej literatury, w tym międzynarodowych wytycznych i badań klinicznych, a następnie uzupełniony o praktyczne rekomendacje wynikające z codziennej praktyki klinicznej autorów. Wszystkie zalecenia przedstawione w analizowanym dokumencie konsensusowym zostały jednomyślnie zatwierdzone przez wszystkich autorów.



### Ogólne rekomendacje dla pacjentów z MG:

- Wszystkie podtypy miastonii mogą odnieść korzyści ze stosowania **pirydostrygminy w skojarzeniu ze steroidami**.
- **Dożylne immunoglobuliny (IVIg)** lub **plazmafereza (PLEX)** powinny być łatwo dostępne we wszystkich przypadkach miastonii w stanie przełomu miastenicznego lub jego zagrożenia. Skuteczność szybko działających **inhibitorów FcRn** oraz **inhibitorów dopełniacza C5** w ciężkich zaostrzeniach miastonii wymaga jeszcze potwierdzenia w praktyce klinicznej.
- **Inhibitory dopełniacza C5:** Rawulizumab jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG, u których obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR-Ab+). Zilukoplan jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+ (nie był badany u pacjentów z gMG w klasie V MGFA).
- Innowacyjnym podejściem, które jednak nie zostało dotąd uwzględnione w europejskich ani międzynarodowych wytycznych, mogłoby być wczesne rozpoczęcie leczenia, zaraz po rozpoznaniu choroby za pomocą szybko działających metod (IVIg, PLEX) lub leków immunosupresyjnych w celu szybszego uzyskania kontroli choroby, a potencjalnie także umożliwienia stosowania niższych dawek steroidów i ograniczenia ich działań niepożądanych.
- **Tymektomia** powinna być wykonana we wszystkich przypadkach z obecnością grasiczaka, natomiast u pacjentów bez grasiczaka powinna być rozważana zgodnie z określonymi wskazaniami.
- Kobiety ciężarne z miastenią powinny pozostawać pod ścisłą opieką neurologa specjalizującego się w tej chorobie.
- Stosowanie ustrukturyzowanych skali oceny stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie podczas zaplanowanych wizyt jest przydatne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, ułatwia monitorowanie oraz pozwala wcześniej wykryć pogorszenie mogące prowadzić do przełomu miastenicznego.
- W praktyce klinicznej decyzje terapeutyczne, oprócz danych naukowych, powinny uwzględniać dostępność leków, ich koszty oraz perspektywę pacjenta.
- Pacjenci z miastenią, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, powinni mieć odpowiedni czas na omówienie dostępnych opcji terapeutycznych i wspólne z lekarzem podjęcie decyzji o optymalnym leczeniu.
- Zasada „one size fits all” nie ma zastosowania w leczeniu miastonii – schemat terapii powinien być indywidualizowany w zależności od typu immunologicznego choroby, jej ciężkości, chorób współistniejących, wieku pacjenta oraz jego potrzeb osobistych i zawodowych.



## 9.6. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w ramach programu lekowego B.157

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce leków stosowanych w ramach programu lekowego B.157 na podstawie aktualnego Obwieszczenia 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. [105].

Tabela 56. Informacje dotyczące finansowania leków stosowanych w Polsce [105] w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G.70.0)”

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku                                          | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa            | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Efgartigimod alfa | Vyvgart, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg    | 1 fiol. 20 ml        | 04150179912881                                               | 1297.0, Efgartigimod alfa | 25851,45         | 27919,57            | 29594,74            | 29594,74                     | B.157.                                                                           | bezpłatny          |
| Ravulizumabum     | Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg | 1 fiol. 11 ml        | 05391527740162                                               | 1285.0, Rawulizumab       | 71401,00         | 77113,08            | 79273,08            | 79273,08                     | <1>B.95.; B.96.; <2>B.157.                                                       | bezpłatny          |
| Ravulizumabum     | Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg  | 1 fiol. 3 ml         | 05391527740179                                               | 1285.0, Rawulizumab       | 19473,00         | 21030,84            | 22292,69            | 22292,69                     | <1>B.95.; B.96.; <2>B.157.                                                       | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg    | 2 fiol.po 10 ml      | 07613421032975                                               | 1035.0, Rituximabum       | 959,00           | 1035,72             | 1097,86             | 1009,72                      | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98. <5>B.157.                                 | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg    | 1 fiol.po 50 ml      | 07613421032982                                               | 1035.0, Rituximabum       | 2397,50          | 2589,30             | 2744,66             | 2524,30                      | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.           | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg   | 1 fiol.po 10 ml      | 05415062360507                                               | 1035.0, Rituximabum       | 441,00           | 476,28              | 504,86              | 504,86                       | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98. <5>B.157.                                 | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg   | 1 fiol.po 50 ml      | 05415062360521                                               | 1035.0, Rituximabum       | 2205,00          | 2381,40             | 2524,28             | 2524,28                      | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.           | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg    | 2 fiol.po 10 ml      | 05909991364908                                               | 1035.0, Rituximabum       | 882,00           | 952,56              | 1009,71             | 1009,71                      | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98. <5>B.157.                                 | bezpłatny          |
| Rituximabum       | Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg    | 1 fiol.po 50 ml      | 05909991336349                                               | 1035.0, Rituximabum       | 2205,00          | 2381,40             | 2524,28             | 2524,28                      | <1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.135.; <6>B.150; <7>B.157.           | bezpłatny          |



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. AAN, American Academy of Neurology, <https://www.aan.com/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
2. AANEM, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, <https://www.aanem.org/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
3. ABN, Association of British Neurologists, <https://www.theabn.org/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
4. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, dane na 2024; <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
5. Advagraf ChPL, Last update: 27.02.2025 r., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
6. Advagraf Medycyna Praktyczna <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=2080&rfl=1&phrase=Advagraf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
7. 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](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
8. 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\\_421\\_1.1.2023\\_Mytelase\\_30.03.2023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/RPT/OT_421_1.1.2023_Mytelase_30.03.2023_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 73/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8493-73-2024-zlc> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
10. American Academy of Neurology (AAN 2025) Highlights of Diagnostic and Therapeutic Advances in Myasthenia Gravis; <https://www.medscape.com/viewarticle/mdangle-aan-2025-myasthenia-gravis-key-takeaways-2025a10000ak> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
11. AOTMiT, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
12. AOTMiT, Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4211.5.2025 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.17.2021) Data ukończenia: 2 kwiecień 2025 r. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2025/023/RPT/OT.4211.5.2025\\_Mestinon\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/023/RPT/OT.4211.5.2025_Mestinon_BIP.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
13. AOTMiT, Rytuksymab we wskazaniu pozarejestrycyjnym: miastenia w ramach programu lekowego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: OT.422.1.6.2024; Data ukończenia: 21 lutego 2024 r. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/RPT/OT.422.1.6.2024\\_Rytuksymab\\_off-label\\_20240221\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/RPT/OT.422.1.6.2024_Rytuksymab_off-label_20240221_BIP.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
14. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Rystiggo (rozanoliksizumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. Analiza weryfikacyjna DRe.423.1.5.2025. 30 października 2025 r. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2025/147/AWA/DRe.423.1.5.2025\\_Rystiggo\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/147/AWA/DRe.423.1.5.2025_Rystiggo_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
15. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF) 2024 [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087\\_LL\\_Myasthenia\\_gravis\\_2024\\_Clean\\_1732794677869.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2024_Clean_1732794677869.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
16. AWMMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
17. AWMMSG Ultomiris (gMG): <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris3/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
18. Barohn RJ, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769–72, <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0077-8923&date=1998&volume=841&spage=769> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
19. Beeching, F., Lecchi, A., & Riccitelli, G. C. (2025). Female gender and quality of life outcomes in myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2025 Jul 14; 18: 17562864251344742. doi: 10.1177/17562864251344742. <https://doi.org/10.1177/17562864251344742> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]



20. Bubuioc AM, et al., The epidemiology of myasthenia gravis. Journal of medicine and life. 2021;14(1):7-16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982252/pdf/JMedLife-14-7.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
21. Burns TM, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve 2016;54:1015–22, <https://doi.org/10.1002/mus.25198> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
22. CDA-AMC (Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada; dawny CADTH); dawny CADTH, <http://www.cadth.ca/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
23. CDA-AMC (dawny CADTH): Ultomiris (gMG) – resubmission: <https://www.cadth.ca/ravulizumab-4> [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
24. CDA-AMC: Ultomiris (gMG): <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0765Ultomiris%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation%20August%2024%2C%202023%20revised.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
25. Centre for International Economics. The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis. Final report, 2013; [https://www.mga.gov.au/sites/default/files/2020-02/CIE\\_Final\\_Report.pdf](https://www.mga.gov.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.].
26. Choroby rzadkie, Miastenia, <https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/589> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
27. ChPL MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 06.05.2025; [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
28. ChPL Vyvgart (efgartigimod alfa) 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 30.07.2025; [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
29. Cleanthous S, et al., Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 30;16(1):457. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556940/pdf/13023\\_2021\\_Article\\_2064.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556940/pdf/13023_2021_Article_2064.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
30. Clinical Review Report: Eculizumab (Soliris): Alexion Pharma Canada Corporation: Indication: Adult patients with generalized myasthenia gravis, appendix 5: Description and Appraisal of Outcome Measures; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567509/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
31. Cortés-Vicente E., Casasnovas C., Juntas R., Sevilla T., Pardo J., Rodríguez de Rivera F., Guerrero Sola A. (2025) Myasthenia gravis in Spain: A survey of specialized neurologists to uncover unmet needs, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501912> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
32. Cortés-Vicente et al. 2025 Consensus recommendation for the treatment of generalised Myasthenia Gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies (gMG AChR+) in Spain; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950008724000346> [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
- [REDACTED]
34. De Bleecker, J. L., Remiche, G., Alonso-Jiménez, A., Van Parys, V., Bissay, V., Delstanche, S., & Claeys, K. G. (2024). Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta neurologica Belgica, 10.1007/s13760-024-02552-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02552-7>; <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
35. Dede, Yuksel; Koskderelioglu, Asli; Gedizlioglu, Muhtesem. Sleep-related Quality of Life in Patients with Myasthenia Gravis. Neurological Sciences and Neurophysiology 42(1):p 7-13, Jan–Mar 2025. DOI: 10.4103/nsn.nsn\_126\_24; [https://journals.lww.com/nsan/fulltext/2025/01000/sleep\\_related\\_quality\\_of\\_life\\_in\\_patients\\_with.2.aspx](https://journals.lww.com/nsan/fulltext/2025/01000/sleep_related_quality_of_life_in_patients_with.2.aspx) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
36. Deng Y, et. Al, Case Report: Eculizumab in highly active myasthenia gravis complicated by severe infections. Front Immunol. 2025 Jul 31; 16:1596283, doi: 10.3389/fimmu.2025.1596283; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12350286/pdf/fimmu-16-1596283.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
37. Dewilde S, Phillips G, Paci S, De Ruyck F, Tollenaar NH, Janssen MF. People Diagnosed with Myasthenia Gravis have Lower health-related quality of life and Need More Medical and Caregiver Help in Comparison to the General Population: Analysis of Two Observational Studies. Adv Ther. 2023; Oct;40(10):4377-4394. doi: 10.1007/s12325-023-02604-z [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10499690/pdf/12325\\_2023\\_Article\\_2604.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10499690/pdf/12325_2023_Article_2604.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.].



38. Diez Porras L, et al., Quality of Life in Myasthenia Gravis and Correlation of MG-QOL15 with Other Functional Scales. J Clin Med. 2022 Apr 14;11(8):2189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025772/pdf/jcm-11-02189.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
39. Dresser L, et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196750/pdf/jcm-10-02235.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
40. EAN, European Academy of Neurology, <https://www.ean.org/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
41. EFNS 2010; Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010 Jul;17(7):893-902. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
42. EFNS ENS 2014; Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur J Neurol. 2014;21(5):687-693. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12359> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
43. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
44. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Soliris (ekulizumab); data ostatniej aktualizacji na stronie: 18.07.2025 r. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
45. EMA, ChPL dla mykofenolanu mofetylu (CellCept), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
46. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf); ostatnia aktualizacja na stronie: 22.10.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
47. EMA: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultomiris-ii-0026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultomiris-ii-0026_en.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
48. Endoxan (tabl. drażowane, 50 mg) ChPL [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-03-25\\_v6\\_06.03.2013\\_endoxan\\_50\\_mg\\_g\\_spc\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_50_mg_g_spc_clean.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
49. Endoxan <https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/31330.Endoxan-drazetki> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
50. Equoral ChPL, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-06-21\\_equoral\\_cap\\_spc\\_2012.06.18.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-06-21_equoral_cap_spc_2012.06.18.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
51. EU approved for Ultomiris: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/ultomiris-approved-in-eu-for-gmg.html#!> [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
52. European Federation of Neurological Societies: <https://www.efna.net/> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
53. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):311-337; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690491/pdf/nihms-1045187.pdf> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
54. Farrugia ME, Goodfellow JA. Front Neurol 2020; 11:1–16; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358547/pdf/fneur-11-00604.pdf> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
55. FDA approved: <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2022/ultomiris-approved-in-the-us-for-adults-with-generalized-myasthenia-gravis.html#> [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
56. Ganju J. (2025). Why "Minimal Clinically Important Difference" for Interpreting the Magnitude of the Treatment Effect Is Not Useful. Pharmaceutical statistics, 24(3), e70015. <https://doi.org/10.1002/pst.70015> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
57. G-BA Ultomiris (gMG): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/>; [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21\\_Geltende-Fassung\\_Ravulizumab\\_D-878.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.].
58. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]



59. Gerischer L, et al., New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making. *BioDrugs*. 2025 Mar;39(2):185-213, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11906560/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
60. Gershon RC, et al. Neuro-QOL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing. *Qual Life Res* 2012; 21:475–86, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/doi/21874314/> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
61. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol*. 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16229> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
62. GIN - Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
63. Gurarie M. Living with myasthenia gravis; <https://www.verywellhealth.com/myasthenia-gravis-coping-support-and-living-well-5189936> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
64. HAS (Haute Autorité de Santé), <https://www.has-sante.fr/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
65. HAS Ultomiris gMG: HAS Ultomiris gMG: [https://www.has-sante.fr/icms/p\\_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag](https://www.has-sante.fr/icms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
66. Hehir MK, et al. Generalized Myasthenia Gravis Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):253-260; <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
67. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. *American journal of ophthalmology*. 2019; 205:99-105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744973/pdf/nihms-1528890.pdf> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
68. Higgins JPT, J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5, 2024, <https://training.cochrane.org/handbook/current> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
69. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/static/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
70. Imuran ChPL, Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 10/2025, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3048/characteristic> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
71. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
72. Jacob S, Farrugia ME, Hewamadduma C, Norwood F, Hill M, Leite MI, McConville JP, Pinto AA, Spillane J, Sussman J, Viegas S. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). *Pract Neurol*. 2025 Sep 12;25(5):422-437. doi: 10.1136/pn-2025-004655. PMID: 40940171. <https://pn.bmi.com/content/25/5/422> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
- [REDACTED]
74. KCE, Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
75. Khetarpal A, et al., Coping with miastenia gravis, Health and Wellness, 2014/2, Chapter III, [http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/khetarpal\\_a2a.pdf](http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/khetarpal_a2a.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
76. Klimaszyk D, Zespół cholinergiczny (ostry), 2022, Medycyna praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.20.12>. [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
77. 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> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
78. Kostera-Pruszczyk A, Postępowanie terapeutyczne w miastonii, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2013, 9(1): 11-15, <https://journals.viamedica.pl/polski-przeglad-neurologiczny/article/viewFile/34861/25430> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
79. Kozyna B., et al., Cecha lęku i jej konsekwencje u chorych na miastenię gravis. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2021; 16, 3–4: 168–175; <https://www.termedia.pl/Cecha-leku-i-jej-konsekwencje-u-chorych-na-miastenie-gravis,46,46361,0,0.html> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]



80. Kwestionariusz FACT Fatigue, <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/fi/pages/fact-f.html> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
81. Leki z osocza ratują życie: <https://www.rp.pl/zdrowie/art1157001-leki-z-osocza-ratuja-zycie> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
82. Mandell BF: Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Reviewed/Revised Jul 2024, <https://www.msdmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
- [REDACTED]
84. Materiały do obwieszczenia, Programy lekowe 2025-10, <https://www.gov.pl/attachment/eb595eb4-54d6-4fbf-bde0-83d0ed6a7c55> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
85. McGrogan, A., Sneddon, S., & de Vries, C. S. (2010). The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 34(3), 171–183. <https://doi.org/10.1159/000279334> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
86. Medycyna praktyczna Mykofenolan mofetylu, <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=955> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
87. Medycyna praktyczna: Azatiopryna, <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=98> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
88. Medycyna praktyczna: Pirydostygmina (bromek pirydostygminy) (pyridostigmine bromide) <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=656> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
89. Medycyna praktyczna: Prednizolon (prednisolone); <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=668> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
90. Mestinon ChPL, Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 13.02.2024 r. <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11679/characteristic> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
91. Methofill ChPL, <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35586/characteristic> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
92. MGFA Clinical Classification, Klasyfikacja kliniczna miastonii według *Myasthenia Gravis Foundation of America*, <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
93. Mirska D. (2025) Standardy leczenia miastonii i ich wpływ na ścieżkę pacjenta <https://www.termedia.pl/kurier-medyczny/Standardy-leczenia-miastonii-i-ich-wplyw-na-sciezke-pacjenta,63579.html> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
94. Misiurewicz-Gabi A. (2025) Program lekowy leczenia miastonii – szanse i bariery, *Kurier Medyczny*; *Termedia* <https://www.termedia.pl/kurier-medyczny/Program-lekowy-leczenia-miastonii-szanse-i-bariery,61505.html> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
95. Murai H., Utsugisawa K., Motomura M., Imai T., Uzawa A., Suzuki S. 2023 The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome; <https://doi.org/10.1111/cen3.12739>; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen3.12739> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
96. Narayanaswami P, et al., International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021, 96(3):114–122; <https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/280546,uzgodnione-wytyczne-miedzynarodowe-dotyczace-leczenia-miastonii> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
97. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [Uchwała nr 5/2025/V, data dostępu: 14.05.2026 r.]
98. NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, <https://www.ncpe.ie/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
99. Neuro-Qol short form - fatigue - version 1.0, <https://loinc.org/67905-0> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
100. New Zealand Guidelines Group, [www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
101. NHMRC, National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
102. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <https://www.nice.org.uk/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
103. NICE Ultomiris gMG: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10987> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]



104. NORD, National Organization for Rare Disorders, Last updated: January 10, 2024, <https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
105. Obwieszczenie 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. <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> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
106. Opuchlik A., Intensywna opieka w okresie przełomu miastenicznego, Kurs 9. Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, <https://journals.viamedica.pl/polski-przeglad-neurologiczny/article/viewFile/20051/15754> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
107. Orphanet, Miastenia, <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/589?name=Miastenia&mode=name> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
108. Orzecznictwo lekarskie, dane na rok 2024; <https://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
109. Ostrowska M., Miastenia, Medycyna praktyczna, Neurologia, Dla pacjenta, <https://www.mp.pl/pacient/neurologia/choroby/150964,miastenia> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
110. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
111. Petersson, M., Wu, J., Berggren, F., Schager, I., Piehl, F., & Brauner, S. (2025). Impact of disease activity on quality of life and EQ-5D-3L score in myasthenia gravis: results from the Swedish MG registry. Journal of neurology, 272(9), 562. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13298-4> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
112. 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> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
113. PNS, Peripheral Nerve Society, <https://www.pnsociety.com/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
114. Powikłania i czynniki ryzyka w miastonii – analiza zagrożeń, <https://leki.pl/na/miastenie-gravis/rokowanie/rokowanie-1063-2/?srsId=AfmBOoqzGKhBYhOe1CFJpR4v1-cYitZtwPtOMhrTzYFC90mOkgl-MJ> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
115. Predasol ChPL, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37364/characteristic> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
116. Privigen ChPL, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/privigen-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/privigen-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
117. Prof. A. Kostera-Pruszczyk o leczeniu pacjentów z miastenią; 2021 <https://www.cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/prof-a-kostera-pruszczyk-o-leczeniu-pacjentow-z-miastenia> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
- [REDACTED]
119. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
120. PTChNM – Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych <https://www.ptchnm.org.pl> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
121. PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <https://ptneuro.pl/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
122. Pubmed, [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
123. Regnault A, et al., Measuring Overall Severity of Myasthenia Gravis (MG): Evidence for the Added Value of the MG Symptoms PRO. Neurol Ther. 2023 May 11 (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40120-023-00464-x.pdf>), Erratum in: Neurol Ther. 2023 Jun 27. [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
124. Rejestry produktów leczniczych: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
125. Rekomendacja nr 85/2024 z dnia 6 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0), [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085\\_2024%20Ultomiris%20do%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085_2024%20Ultomiris%20do%20BIP_REOPTR.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]



126. Rokowanie w miastonii – prognoza i czynniki wpływające na przebieg, <https://leki.pl/na/miastenie-gravis/rokowanie/?srsltid=AfmBOoolDRp1n9UQz0MgYnzv1X7mk42v5lwLw6rMcy16ri9BCTpHtUwQ> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
127. Rozmilowska I, et al., Validity and reliability of the Polish version of myasthenia gravis - Quality of life questionnaire - 15 item. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jul-Aug;51(4):311-318.  
[https://journals.viamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/view/61253](https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/61253) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
128. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
129. Rynek Zdrowia, 2023. Prof. Kołtan: potrzebujemy zmian poprawiających realny dostęp do refundowanych immunoglobulin: <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Prof-Koltan-potrzebujemy-zmian-poprawiajacych-realny-dostep-do-refundowanych-immunoglobulin.248799.6.html> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
130. Salari N., et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2021; 19(1):516, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686543/pdf/12967\\_2021\\_Article\\_3185.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686543/pdf/12967_2021_Article_3185.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
131. Salutto, V. L., Shin, H. Y., & Cea, G. (2025). Traditional treatments and different geographical approaches. *International review of neurobiology*, 183, 83–112; <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2025.05.001> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
132. Sanders DB, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Exlitzive summary. *Neurology*, 2016, 87(4):419-25, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977114/pdf/NEUROLOGY2015689232.pdf> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
133. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
134. Sciancalepore, F., Sciancalepore, F., Lombardi, N., Valdiserra, G., Bonaso, M., Cappello, E., Hyeraci, G., Crescioli, G., Celani, M. G., Cantisani, T. A., Brunori, P., Vecchi, S., Bacigalupo, I., Locuratolo, N., Lacorte, E., Vanacore, N., & Kirchmayer, U. (2025). Prevalence, Incidence, and Mortality of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 59(5), 579–592. <https://doi.org/10.1159/000539577> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
135. SIGN, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
136. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
137. SMC: ravulizumab (Ultomiris®) NHS Scotland: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-nonsub-smc2657/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
138. Sobierajski Tomasz. Zdrowotne i psychospołeczne aspekty życia osób z miastenią. Raport z badań. Warszawa, czerwiec 2023 r. [https://www.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2023/12/raport-miastenia\\_2023\\_web.pdf](https://www.uw.edu.pl/wp-content/uploads/2023/12/raport-miastenia_2023_web.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
139. Sobieszczuk E, et al., Myasthenia gravis in Poland: national healthcare database epidemiological study. *Neuroepidemiology.* 2021;55(1):62-69, [https://www.sejm.gov.pl/INT10.nsf/klucz/ATTD2NGYS/\\$FILE/z00082-o1\\_2.pdf](https://www.sejm.gov.pl/INT10.nsf/klucz/ATTD2NGYS/$FILE/z00082-o1_2.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
140. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8493-73-2024-zlc> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
141. Strugalska-Cynowska MH, Obraz kliniczny i diagnostyka immunologiczna miastonii i zespołu Lamberta-Eatona (przydatność przeciwciał: przeciw AChR, titinie, MuSK i białkom kanału wapniowego uwalniania ACh), Kurs 9. Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, <https://journals.viamedica.pl/polski-przeglad-neurologiczny/article/viewFile/20046/15749> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
142. Strugalska-Cynowska MH. Miastenia i zespoły miasteniczne: [https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia\\_zesp\\_miast..pdf](https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia_zesp_miast..pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
143. Thomas, G. P., Saunders, C. L., Roland, M. O., & Paddison, C. A. (2015). Informal carers' health-related quality of life and patient experience in primary care: evidence from 195,364 carers in England responding to a national survey. *BMC family practice*, 16, 62. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0277-y> [dostęp open access 14.05.2026 r.]



144. Thomsen JLS, et al., Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020 Dec 23; 11:596382, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793650/pdf/fneur-11-596382.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
145. TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
146. UpToDate 2023, Bird JS, Literature review current through: Jun 2023, This topic last updated: May 08, 2023, Overview of the treatment of myasthenia gravis.
147. Ustawa dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>. [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
148. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence.* 2022;1(5); <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100066>; Supplementary Appendix. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-023-00514-4> [dostęp open access 14.05.2026 r.]
149. Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR), Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/31\\_Vyvgart\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/31_Vyvgart_reoptr.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
150. Vyvgart (efgartigimod alfa) Wniosek o objęcie refundacją leku Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0) Analiza weryfikacyjna; Nr: OT.423.1.33.2023; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/069/AWA/69\\_AWA\\_OT.432.1.33.2023\\_Vyvgart\\_07.09.23\\_B\\_IP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/AWA/69_AWA_OT.432.1.33.2023_Vyvgart_07.09.23_B_IP_REOPTR.pdf) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
151. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Melzer N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Rückert JC, Schneider-Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023 Dec 26;16:17562864231213240. doi: 10.1177/17562864231213240.; Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord.* 2024 Apr 30;17:17562864241246400; <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17562864231213240>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38694710/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
152. Wolfe GI, et al., Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999 Apr 22;52(7):1487-9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487, <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1487> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
153. WORLDMETRICS.ORG REPORT 2025. Myasthenia Gravis Statistics: <https://worldmetrics.org/myasthenia-gravis-statistics/> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
154. Wrona-Kutrzepa Alicja, Gołębiewska Klaudia, Macioch Tomasz, Niewada Maciej, Jakubiak Krzysztof (redakcja). Raport: „Liczymy się z miastenią”. Warszawa 2024. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2024/05/rap-miastenia3-2024-www.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
155. UCB Biopharma SRL. (2022). Collaborating for the myasthenia gravis community: Identifying & addressing unmet needs for people living with myasthenia gravis in Europe (luty 2022). [https://www.ucb.com/sites/default/files/2022-02/UCB\\_MG\\_Community\\_Needs\\_Report.pdf](https://www.ucb.com/sites/default/files/2022-02/UCB_MG_Community_Needs_Report.pdf) [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
156. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, <https://www.gov.pl/web/nck/e-book-wytyczne-w-zakresie-leczenia-krwia-i-jej-skladnikami-oraz-produktami-krwiopochodnymi-w-podmiotach-leczniczych> [dostęp open access 14.05.2026 r.].
157. Yoder K., et al., The economic burden of myasthenia gravis: a survey of affected people and their families. Presented at: 2022 AANEM Annual Meeting; September 21–24; in Nashville, TN. Abstract in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8927679/pdf/fpubh-10-822909.pdf> [dostęp open access: 14.05.2026]
158. Zajkowska A, Miastenia, *Neurologia po Dyplomie*, 2018/02, <https://podyplomie.pl/neurologia/29923,miastenia> [dostęp open access: 14.05.2026 r.]
159. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne wraz z załącznikami (z późniejszymi zmianami); [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadenie-37\\_2024\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadenie-37_2024_DSOZ) [dostęp open access 14.05.2026 r.]
160. NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland: <https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-hta-id-25012/> [data open access: 14.05.2026 r.]
161. HAS, Ultomiris (rawulizumab) - Generalized Acquired Myasthenia Gravis; [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3455563/en/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3455563/en/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee) [data open access: 14.05.2026 r.]



- 122



## 11. SPIS TABEL

|                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [69, 107, 158].....                                                                                                                                                                         | 16 |
| Tabela 2. Postacie miastении [141] .....                                                                                                                                                                                                 | 18 |
| Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna według MGFA (ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> ) [92] .....                                                                                                                           | 20 |
| Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla MG .....                                                                                                                                                                                        | 24 |
| Tabela 5. Prognoza chorobowości i zapadalności na MG na podstawie danych z publikacji <i>Sobieszczuk 2021</i> [83] .....                                                                                                                 | 25 |
| Tabela 6. Miastenia uogólniona (gMG) .....                                                                                                                                                                                               | 25 |
| Tabela 7. Przeciwciała anty-AChR .....                                                                                                                                                                                                   | 26 |
| Tabela 8. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 G70 lub G70.0 wg danych NFZ .....                                                                                                                            | 26 |
| Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 21.10.2025)] ..... | 27 |
| [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                               |    |
| Tabela 12. Zestawienie danych epidemiologicznych dla Polski .....                                                                                                                                                                        | 28 |
| [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                               |    |
| Tabela 14. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastении w latach 2019–2021 [77] .....                                                                                                                                    | 32 |
| Tabela 15. Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastении w 2022 r. [154].....                                                                                                                                             | 33 |
| Tabela 16. Absencje chorobowe związane z miastenią ciężką i innymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi [4] .....                                                                                                                            | 33 |
| Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe oraz ponowne lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miastении w 2024 roku [108].....                                 | 33 |
| Tabela 18. Wpływ symptomów na codzienne czynności i jakość życia pacjentów z MG [77] .....                                                                                                                                               | 35 |
| Tabela 19. Utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością w klasyfikacji „inne zaburzenia neurologiczne”. Dane dla 2019 roku [149] .....                             | 37 |
| Tabela 20. Rekomendacje polskich ekspertów klinicznych z Raportu 2023 ( <i>Kostera-Pruszczyk 2023</i> ) [77].....                                                                                                                        | 39 |
| Tabela 21. Komentarze i perspektywa organizacji pacjenckich/pacjentów chorujących na MG [77] .....                                                                                                                                       | 40 |
| Tabela 22. Terapie stosowane w leczeniu miastении [77, 96, 15, 104, 146, 59] .....                                                                                                                                                       | 42 |
| Tabela 23. Czas wystąpienia efektu klinicznego dla niektórych z terapii MG [146].....                                                                                                                                                    | 42 |
| Tabela 24. Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów z MG ( <i>Kostera-Pruszczyk 2023</i> ) [77] .....                                                                                                              | 44 |
| Tabela 25. Wytyczne w zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych (WIM 2020) [156].....                                                                                            | 46 |
| Tabela 26. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), z uwzględnieniem wytycznych [REDACTED] .....                                                                            | 48 |
| Tabela 27. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) [46] .....                                                                                                                               | 57 |
| Tabela 28. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Ultomiris® [46] .....                                                                                                                                            | 58 |
| Tabela 29. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [46] .....                                                                                                                  | 60 |
| Tabela 30. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem [46] .....                                                                                                                                                          | 60 |
| Tabela 31. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg [46] .....                                                                                                                                                                | 60 |
| Tabela 32. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris® do sporządzania roztworu do infuzji [46] .....                                                                                                                       | 61 |
| Tabela 33. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris® do sporządzania roztworu do infuzji [46].....                                                                                                        | 62 |
| Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris® w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+ .....                                                                                                                                  | 64 |



|                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.157 w leczeniu pacjentów z uogólnioną postacią miastonii [84] .....                                            | 70  |
| Tabela 36. Charakterystyka technologii alternatywnej: bromek pirydostygminy (Mestinon, 60 mg tabletki drażowane) [90, 88] .....                                                  | 73  |
| Tabela 37. Charakterystyka technologii alternatywnej: prednizon (Predasol, tabletki 5 mg, 10 mg, 20 mg) [115, 89] .....                                                          | 74  |
| Tabela 38. Charakterystyka technologii alternatywnej: Azatiopryna (Imuran, tabletki 50 mg) [70, 87] .....                                                                        | 77  |
| Tabela 39. Charakterystyka technologii alternatywnej: Takrolimus (Advagraf kapsułki 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg) [5, 6] .....                                                       | 79  |
| Tabela 40. Charakterystyka technologii alternatywnej: metotreksat (Methofill, 50 mg/ml [91] .....                                                                                | 80  |
| Tabela 41. Charakterystyka technologii alternatywnej – cyklosporyna (Equoral kapsułki 25 mg, 50 mg, 100 mg) [50] .....                                                           | 82  |
| Tabela 42. Charakterystyka technologii alternatywnej – mykofenolan mofetylu (CellCept tabletki 250 mg) [45, 86] .....                                                            | 83  |
| Tabela 43. Charakterystyka technologii alternatywnej – Cyklofosfamid (Endoxan tabl. drażowane, 50 mg) [49, 48] .....                                                             | 85  |
| Tabela 44. Charakterystyka technologii alternatywnej: Immunoglobulina ludzka (Privigen, 100 mg/ml roztwór do infuzji) [116] .....                                                | 86  |
| Tabela 45. Opinia ekspertów klinicznych dotycząca klinicznie istotnych punktów końcowych w leczeniu gMG [8] .....                                                                | 90  |
| Tabela 46. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej .....                                                                                        | 90  |
| Tabela 47. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia wg schematu PICO(S) .....                                                                              | 95  |
| Tabela 48. Skala MG-ADL [152, 30, 148] .....                                                                                                                                     | 97  |
| Tabela 49. Skala QMG [30, 18, 148] .....                                                                                                                                         | 97  |
| Tabela 50. Kwestionariusz MG-QoL15 [127, 38, 21, 148]* .....                                                                                                                     | 98  |
| Tabela 51. Kwestionariusz <i>Neuro-QoL-Fatigues</i> [99, 60, 148] .....                                                                                                          | 98  |
| Tabela 52. Skala MGC (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i> ) [8] .....                                                                                                        | 99  |
| Tabela 53. Skala MG Symptoms PRO [123, 29] .....                                                                                                                                 | 99  |
| Tabela 54. Kwestionariusz FACT-F [80] .....                                                                                                                                      | 100 |
| Tabela 55. Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów dopełniacza w uogólnionej miastonii (gMG) [163] ....                                                                       | 107 |
| Tabela 56. Informacje dotyczące finansowania leków stosowanych w Polsce [105] w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” ..... | 113 |



## 12. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 1. Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania miastenia (G70) według rodzaju udzielonych świadczeń w 2021 roku [77] .....                       | 32  |
| Wykres 2. Algorytm leczenia uogólnionej miastonii gMG AChR+ [32].....                                                                                                | 48  |
| Wykres 3. Algorytm leczenia uogólnionej miastonii [72].....                                                                                                          | 49  |
| Wykres 4. Schemat leczenia pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) [151] .....                                                                                        | 51  |
| Wykres 5. Leczenie dorosłych pacjentów z gMG (AChR-Ab+, LPR4+ oraz Ab-) [34] .....                                                                                   | 52  |
| Wykres 6. Algorytm leczenia uogólnionej postaci miastonii wg japońskich wytycznych z 2022 r. [95] .....                                                              | 104 |
| Wykres 7. Pytania ankiety <i>Delphi</i> ukierunkowane na identyfikację profili pacjentów najlepiej kwalifikujących się do leczenia nowoczesnymi terapiami [162]..... | 106 |
| Wykres 8. Wybór ekspertów dotyczący najważniejszych terapii uzupełniających leczenie objawowe dla różnych stopni nasilenia MG [165].....                             | 110 |
| Wykres 9. Zalecenia dotyczące leczenia w zależności od typu klinicznego, stopnia zaawansowania i obecności przeciwciał [166] .....                                   | 111 |
| <br>Rysunek 1. Mechanizmu działania płytki nerwowo-mięśniowej w populacji zdrowej i chorej na miastenię [158].<br>.....                                              | 17  |
| Rysunek 2. Ścieżka diagnostyczna w Polsce [77] .....                                                                                                                 | 18  |
| Rysunek 3. Średnia długość hospitalizacji u pacjentów z MG hospitalizowanych z powodu MG vs. z innych powodów w kategoriach wiekowych [77]. .....                    | 31  |
| Rysunek 4. Ścieżka pacjenta z MG – nowy algorytm leczenia ( <i>Gerischer 2025</i> ) [59].....                                                                        | 55  |
| Rysunek 5. Algorytm leczenia pacjentów z wysoką aktywnością choroby ( <i>Gerischer 2025</i> ) [59].....                                                              | 55  |