

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Ultomiris
(rawulizumab) w ramach programu
lekowego B.157 „Leczenie chorych
z uogólnioną postacią miastonii
(G.70.0)” w odpowiedzi na uwagi
AOTMiT zawarte w piśmie
DOWM.4131.5.2026.2.KGr

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

Kraków, maj 2026 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Uwagi zawarte w piśmie DOWM.4131.5.2026.2.KGr i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

UWAGA AOTMiT:

1. Uwagi do całości analiz

W ramach PL B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” refundowany jest lek rytuksymab, który może być stosowany u pacjentów w zbliżonym wskazaniu co rawulizumab. W związku z powyższym zasadne jest uwzględnienie w analizach powyższego komparatora. Proszę o dostosowanie analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów (w tym kosztów świadczeń dostępnych w ramach PL B.157).

Proszę o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów naukowych oraz rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ INAR:

a) Dotyczy uwzględnienia w analizach rytuksymabu jako komparatora

Przedstawiono wyjaśnienie, dlaczego rytuksymab nie stanowi adekwatnego bezpośredniego komparatora dla rawulizumabu. W związku z czym, nie został uwzględniony w analizach jako oddzielny komparator, a jedynie jako element SoC.

Rytuksymab (RTX), mimo że jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.157, **nie spełnia kryteriów adekwatnego komparatora dla rawulizumabu ze względu na odmienny zakres populacji docelowej, miejsce w ścieżce terapeutycznej oraz charakter stosowania.** Kryteria kwalifikacji określone w programie lekowym przewidują stosowanie RTX w odmienną populację (szerszej, obejmującej m.in. chorych MuSK-dodatnich, LRP4-dodatnich oraz seronegatywnych) oraz na innym etapie postępowania, podczas gdy rawulizumab jest dedykowany pacjentom AChR-dodatnim [REDACTED]

W konsekwencji RTX nie stanowi technologii opcjonalnej porównywalnej z ocenianą interwencją w zakresie wskazania i populacji docelowej, a tym samym brak jest podstaw do jego wyodrębnienia jako samodzielnego komparatora. Jednocześnie, z uwagi na możliwość stosowania RTX jako jednego z elementów postępowania standardowego w praktyce klinicznej, jego potencjalne wykorzystanie zostało uwzględnione w ramach komparatora SoC (jako składowa standardowej terapii, ang. *standard of care*), a nie jako odrębna technologia alternatywna.

W odpowiedzi na minimalne wymagania **wyбір RTX jako komparatora do analiz został przeanalizowany powtórnie.** Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla rawulizumabu, wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) klasy II-IV według klasyfikacji MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), z wynikiem MG-ADL ≥ 5 pkt., [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym przedstawionymi w Tabeli 1. [REDACTED]

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

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

➤ **Wybór oraz definicja komparatora wg aktualnych zapisów prawnych:**

- Minimalne wymagania dotyczące wyboru komparatorów:
 - „porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi” (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ o MW 2023) [1];
 - „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (...)” (§3 Rozporządzenia MZ o MW 2023) [1].
- Wytyczne HTA:
 - „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być **istniejąca praktyka** medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (...)” [2].

Analizy Wnioskodawcy zostały opracowane w grudniu 2025 r. Wobec czego, informacje zawarte w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku, a przyjęty w raporcie HTA **wybór komparatora w postaci SoC należy uznać za uzasadniony oraz zgodny z minimalnymi wymaganiami.**

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [1, 4]. 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. [3] do leków aktualnie refundowanych we wskazaniu miastennii należą: rawulizumab, efgartigimod alfa, rytuksymab, inhibitory acetylocholinoesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny (dożylnie).

Aktualnie w Polsce we wskazaniu miastennia refundowane są następujące leki:

- **w ramach wykazu A1 tj. leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:** bromek pirydostygminy, azatiopryna, prednizolon;
- **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) [12] – dostępne są immunoglobuliny z grup limitowych 1066.0, Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum.

W miastennii jako wskazaniu pozarejestacyjnym refundowane są także:

- **w ramach wykazu A1 tj. leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:** prednizon, mykofenolan mofetylu, takrolimus, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat.

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 miastennii (G.70.0)” [12]:
 - 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 miastennii są finansowane we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label*). Natomiast, wymieniane przez ekspertów inne niesteroidowe leki immunosupresyjne tj. azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu¹ są

¹ Choroby autoimmunizacyjne ograniczone do pacjentów z niedoborami odporności

objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu A1 we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (np. miastenia).

Na chwilę obecną (maj 2026) w ramach programu lekowego B.157 finansowane są trzy substancje czynne: efgartigimod alfa (Vyvgart), rawulizumab (Ultomiris) oraz rytuksymab. Efgartigimod alfa i rawulizumab są refundowane tylko w jednej populacji – u chorych, u których utrzymują się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji (chorych z wysoką aktywnością choroby)) [3]. Do leczenia RTX w ramach programu B.157 kwalifikowani są dorośli pacjenci ($\geq$ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, MG-ADL $\geq$ 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. A zatem, rytuksymab jest objęty refundacją w populacji znacznie szerszej, niż RAV (obejmuje pacjentów nie tylko AChR-dodatnich, ale też seronegatywnych, MuSK-dodatnich, LRP4-dodatnich) oraz na wcześniejszym etapie leczenia, leczonych krócej, którzy nie muszą doświadczać przełomów/zaostrzeń i nie korzystają z terapii ratunkowej. A tym samym populacja, w której objęty jest refundacją rytuksymab nie jest populacją tożsamą z populacją wnioskowaną dla RAV.

Podsumowując, w miastении finansowane są różne terapie lekowe, w ramach różnych kategorii dostępności refundacyjnych. Nie oznacza to jednak, że ta sama kategoria refundacyjna oznacza automatycznie, że dana terapia jest komparatorem.

PROPONOWANE KRYTERIA KWALIFIKACJI DO PROGRAMU LEKOWEGO

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do RTX stosowanego w ramach programu lekowego B.157 oraz do RAV w proponowanym programie lekowym (kolorem czerwonym zaznaczono elementy różniące analizowane terapie).

Tabela 1. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do RTX stosowanego w ramach programu lekowego B.157 oraz do RAV w proponowanym programie lekowym

Leczenie	Program lekowy B.157 dla rytuksymabu (RTX)	Proponowany program lekowy dla rawulizumabu (RAV)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji	1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR, ARAB), lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4), lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), lub 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). 2. w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1. 3. w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$ IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,	

Leczenie	Program lekowy B.157 dla rytuksymabu (RTX)	Proponowany program lekowy dla rawulizumabu (RAV)
	c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego; 4. brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL; 5. u pacjentów seronegatywnych (bez AChRAb, MuSKAb, LRP4Ab) brak podstaw do rozpoznania genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenniczego lub zespołu miastenniczego Lamberta-Eatona	

[Redacted content]

Wniosek: Populacja, w której rytuksymab jest objęty refundacją, nie jest tożsama z populacją wnioskowaną dla rawulizumabu.

MIEJSCE RYTUKSYMABU WG WYTYCZNYCH KLINICZNYCH

Należy również podkreślić, że eksperci wskazują [6, 11], że terapia rytuksymabem jest korzystna/zalecana u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK, natomiast w grupie pacjentów AChR-dodatnich skuteczność RTX jest niepewna. 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. Należy podkreślić, że większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych również podnosi tę kwestię i wskazuje, że terapia rytuksymabem pozostaje terapią stosowaną *off-label*.

W tabeli poniżej przedstawiono pozycjonowanie rytuksymabu w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (2024-2026).

Tabela 2. Pozycjonowanie rytuksymabu w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych (2024-2026) dotyczących leczenia miastenii

Miejsce rytuksymabu w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastenii	
Zalecenia postępowania klinicznego 2023 Polska [13]	Leczenie MuSK-MG (miastenia MuSK-dodatnia): Pacjenci często nie tolerują leków objawowych – antycholinesterazowych – wystąpienie objawów cholinergicznym, ale bez leku objawowego, rytuksymab, PE często skuteczniejsza niż IVIG w zaostrzeniach, IVIg. Ponieważ przeciwciała przeciw MuSK należą do klasy IgG4, obserwuje się dużą skuteczność leczenia MuSK-MG rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20. Rytuksymab stosowany może być wcześniej w przebiegu odmiany tej miastenii.
Konsensus ekspertów PNS 2026 Portugalia [14]	Miastenia z przeciwciałami anti-MuSK: rytuksymab jest zalecany we wszystkich przypadkach, w których kortykosteroidy są nieskuteczne, nietolerowane lub odrzucane przez pacjenta. Miastenia z przeciwciałami anti-AChR: rytuksymab może być rozważany w następujących sytuacjach: • w łagodnej uogólnionej MG (MGFA klasa II): ○ jako leczenie dodane, gdy skuteczność kortykosteroidów jest niewystarczająca, ○ zamiast kortykosteroidów (w przypadku odmowy lub braku współpracy), gdy leczenie pierwszego rzutu – obejmujące odpowiednią dawkę pyridostygminy oraz tradycyjnego NSI – jest nieskuteczne; • w umiarkowanej uogólnionej MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężkiej MG (MGFA IVa-IVb) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu, gdy pacjent odmawia kortykosteroidów lub nie przestrzega zaleceń; • w przełomie miastenicznym (MGFA V) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu w przypadku odmowy leczenia lub braku przestrzegania zaleceń dotyczących ich stosowania kortykosteroidów, po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na IVIG lub plazmaferzę. W tym kontekście stężenia IgG powinny być zbliżone do wartości prawidłowych przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem.
Brytyjskie wytyczne dotyczące leczenia miastenii ABN 2025 Wielka Brytania [15]	• Od czasu publikacji poprzednich wytycznych koszt rytuksymabu znacząco spadł, wzrosło doświadczenie kliniczne na świecie, a randomizowane badania kliniczne (RCT) wykazały jego skuteczność wczesnego stosowania w uogólnionej MG. • Rytuksymab w jednorazowej dawce 500 mg może być skuteczny we wczesnej fazie choroby (większe prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnej ekspresji objawów w 16. tygodniu bez konieczności stosowania terapii ratunkowych, zgodnie z badaniem RINOMAX). Może być rozważany na etapie rozpoczynania leczenia steroidami u pacjentów z uogólnioną AChR-MG o umiarkowanym do ciężkiego przebiegu (klasa III lub wyższa według MGFA). • RCT nie oceniały, czy rytuksymab powinien być stosowany łącznie z tymektomią. Pacjenci z grasiczakiem byli wykluczeni z badania RINOMAX, dlatego skuteczność rytuksymabu w miastenii związanej z grasiczakiem pozostaje nieznana. • Zaleca się wczesne skierowanie pacjenta do specjalisty zajmującego się MG oraz stosowanie regionalnych wytycznych, szczególnie gdy zachodzi potrzeba oceny leczenia przewlekłej, opornej na standardowe terapie MG. Brakuje obecnie dowodów naukowych dotyczących roli oraz dawkowania rytuksymabu po 12 miesiącach leczenia. • MuSK-MG jest często oporna na większość konwencjonalnych terapii MG, natomiast wykazuje bardzo dobrą odpowiedź na rytuksymab. Wczesne zastosowanie rytuksymabu jest zalecane, szczególnie u pacjentów z objawami opuszkowymi. W badaniach dotyczących MuSK-MG stosowano bardziej klasyczny schemat dawkowania: 1000 mg w dniu 1. oraz powtórzenie dawki w dniu 14. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z MuSK-MG byli kierowani do specjalisty MG w związku z częstymi nawrotami choroby
Konsensus ekspertów HNS 2025 Grecja [16]	Terapie zmniejszające liczbę limfocytów B: • Skuteczność rytuksymabu w leczeniu miastenii AChR-dodatniej pozostaje niepewna, jednak może on być rozważany jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi lub ich nie tolerują. Pomimo braku badań klinicznych, rytuksymab jest rekomendowany jako wczesna opcja terapeutyczna u pacjentów MuSK-dodatnich. W odniesieniu do MG seronegatywnej dane dotyczące stosowania rytuksymabu są ograniczone, choć opisywano jego skuteczne zastosowanie u pacjentów z postacią choroby oporną na leczenie.
AWMF 2024 Niemcy [17]	W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego, zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie ± tymektomią można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby.

Miejsce rytuksymabu w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastonii	
	<i>*Rytuksymab jest <u>niezarejestrowany</u> w leczeniu miastonii, zarówno w przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego.</i> Leczenie postaci specyficznych dla przeciwciał: w przypadku miastonii MuSK-dodatniej o łagodnej/umiarkowanej aktywności leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy musi być uzupełnione GKS ± AZA jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby. Rytuksymab (RTX w tym wskazaniu nie jest zarejestrowany; <i>off-label</i>) lub rozanoliksyzumab należy stosować u pacjentów z (wysoko) aktywnym przebiegiem (w tym opornymi na leczenie). Należy wybrać terapię drugiego wyboru analogicznie do MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab.
Spanish Society of Neurology 2025 Hiszpania [18]	W przypadkach ultraopornych rozważa się rytuksymab lub cyklofosfamid, choć ich stosowanie wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych.
Nordyckie wytyczne dot. leczenia gMG (Gilhus 2024 [19])	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.
SANEM 2025 Arabia Saudyjska [20]	Rytuksymab <u>zalecany</u> u pacjentów z miastenią anty-MuSK (pierwsza linia leczenia) oraz w wybranych przypadkach miastonii opornej lub wysoko 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.
NGI 2025 Izrael [21]	Rytuksymab zalecany jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z miastenią MuSK-dodatnią o wysokiej aktywności lub opornej na wcześniejsze leczenie lub w przypadku miastonii AChR-dodatniej RTX można zastosować jako druga linia leczenia, gdy choroba jest wysoko aktywna lub oporna na leczenie. Terapia skojarzona z wykorzystaniem nowoczesnych leków biologicznych i konwencjonalnych leków immunosupresyjnych jest całkowicie uzasadniona. Ponadto w przypadku wysoko aktywnej postaci MG istnieją biologiczne przesłanki przemawiające za <u>łączeniem</u> terapii modyfikujących przebieg choroby, takich jak standardowe immunoterapie lub rytuksymab, z nowoczesnymi lekami biologicznymi, które są wysoko skuteczne w łagodzeniu objawów, ale nie działają jako terapie modyfikujące przebieg choroby. W przypadku osób z łagodnymi do umiarkowanych objawami uogólnionymi terapia pierwszego rzutu zazwyczaj obejmuje glikokortykoidy z azatiopryną lub bez niej, a w stosownych przypadkach można rozważyć tymektomię. Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca lub ograniczona przez działania niepożądane, można zastosować leki immunosupresyjne drugiego rzutu, takie jak mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab lub takrolimus. W przypadkach choroby wysoko aktywnej lub opornej na leczenie można rozważyć przejście na zaawansowane immunoterapie, w tym inhibitory dopełniacza i modulatory FcRn, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, takimi jak rytuksymab. W wybranych przypadkach opcją pozostaje tymektomia.
Włoskie wytyczne 2026 Włochy [22]	Rekomendacje dla RTX w leczeniu miastonii uogólnionej (gMG): ▪ W miasteni MuSK-dodatniej (MuSK-Ab+): RTX <u>powinien być rozważany</u> jako wczesna opcja leczenia <i>off-label</i>, u pacjentów z niezadowalającą kontrolą objawów po leczeniu pierwszej linii (100% zgodności głosów); ▪ W miasteni AChR-dodatniej (AChR-Ab+): RTX <u>można rozważyć</u> jako leczenie <i>off-label</i> we wczesnych etapach choroby; może być także rozważany u pacjentów niereagujących na leczenie i/lub z chorobą oporną (100% zgodności głosów); ▪ Przed rozpoczęciem leczenia RTX zaleca się badania przesiewowe w kierunku przewlekłych infekcji; a także oznaczenie liczby komórek B (CD19+) oraz stężenia immunoglobulin w surowicy. (100% zgodności głosów); ▪ Ponowne leczenie RTX powinno być uzależnione od stanu klinicznego. Monitorowanie krążących komórek pamięci B CD19+CD27+ może dostarczyć informacji o utrzymywaniu się efektu RTX (100% zgodności głosów).

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych RTX jest terapią stosowaną *off-label*, **zalecaną** (rekomendowaną, która powinna być stosowana/powinna być rozważana jako opcja leczenia) **w miastonii MuSK-dodatniej** (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, SANEM 2025, NGI 2025, włoskie wytyczne 2026). Spójność rekomendacji dla RTX w zakresie leczenia miastonii MuSK-dodatniej wynika z faktu, że przeciwciała anty-MuSK należą do klasy IgG4, obserwuje się dużą skuteczność leczenia RTX w populacji pacjentów MuSK-dodatnich, na co wskazują polskie wytyczne z 2023 r. (Kostera-Pruszczyk 2023).

Natomiast skuteczność RTX w leczeniu miastonii **AChR-dodatniej pozostaje nadal niepewna** (konsensus greckich ekspertów: HNS 2025), w związku z czym autorzy wytycznych wskazują, że RTX **może być rozważany** (PNS 2026, HNS 2025, AWMF 2024, włoskie wytyczne 2026, SANEM 2025) jako opcja terapeutyczna u tych pacjentów.

Wniosek: **Zarówno polskie, jak i międzynarodowe rekomendacje kliniczne nie wskazują na priorytet zastosowania RTX w analizowanej populacji pacjentów AChR-dodatnich.**

WCZEŚNIEJSZE STANOWISKO AOTMIT

W ramach oceny rawulizumabu przeprowadzonej w 2024 r. [5] Agencja zwróciła uwagę, że **pozycjonowanie RTX w wytycznych klinicznych jest odmienne** od rawulizumabu oraz efgartigimodu. Rawulizumab i efgartigimod są klasyfikowane jako terapie biologiczne o ukierunkowanym mechanizmie działania, podczas gdy rytuksymab należy do grupy leków immunosupresyjnych. Dodatkowo Agencja podkreśliła, że rytuksymab jest stosowany w ocenianym wskazaniu w trybie *off-label*. **W konsekwencji AOTMiT uznała, że wybór komparatorów nieuwzględniających rytuksymabu jest prawidłowy**, a rytuksymab ze względu na odmienną klasę farmakologiczną, mechanizm działania, status rejestracyjny oraz sposób pozycjonowania w wytycznych klinicznych, nie może być traktowany jako właściwy i równorzędny komparator dla rawulizumabu. Należy również podkreślić, że od tego czasu kryteria kwalifikacji do leczenia RTX nie uległy zmianie, w związku z czym zakres populacji objętej refundacją pozostaje niezmienny względem okresu wcześniejszych ocen [5].

Warto również podkreślić, że wysoki udział rytuksymabu w obecnie obowiązującym programie lekowym B.157 odzwierciedla przede wszystkim jego dostępność, niższy koszt terapii oraz uwarunkowania systemowe i organizacyjne, takie jak kontynuacja leczenia rozpoczętego przed wdrożeniem nowych opcji terapeutycznych, ograniczenia kwalifikacyjne do innowacyjnych terapii (inhibitory C5, terapie anty-FcRn) czy heterogeniczność populacji pacjentów objętych programem (nie tylko pacjentów AChR-dodatnich, ale również pacjentów z przeciwciałami MuSK, a także pacjentów seronegatywnych, w tym z autoprzeciwciałami anti-LRP4). Dodatkowo znaczenie mogą mieć również doświadczenia ośrodków klinicznych oraz etap wdrażania nowych technologii. W konsekwencji wysoki udział rytuksymabu nie stanowi wystarczającej przesłanki do uznania go za adekwatny komparator wobec nowych terapii, ponieważ ani kryterium ekonomiczne, ani struktura programu nie mogą zastępować podstawowego warunku porównywalności populacji docelowej, który pozostaje kluczowy przy wyborze komparatora w analizie HTA.

Mając powyższe na uwadze, terapia rytuksymabem nie stanowi samodzielnego komparatora dla rawulizumabu. Jest to lek immunosupresyjny stosowany w gMG na wcześniejszym etapie choroby, który może stanowić składową terapii standardowej (SoC). Potwierdzeniem tego są dane kliniczne z rejestracyjnego badania *CHAMPION* dla ocenianej interwencji, z których wynika, że część pacjentów w zakresie wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego stosowało RTX [8]. 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.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wskazuje, że rytuksymab, pomimo finansowania ze środków publicznych, nie spełnia wszystkich kryteriów uznania za adekwatny komparator dla rawulizumabu, w szczególności z uwagi na różnice w populacji docelowej oraz miejscu w schemacie terapeutycznym. A zatem nawet gdyby możliwe było wiarygodne porównanie efektywności klinicznej rawulizumabu

i rytuksymabu², to taki wynik nie odpowiadałby na przedmiotowy problem decyzyjny. W konsekwencji RTX nie został wyodrębniony jako samodzielny komparator. Jednocześnie, analogicznie jak w poprzednim raporcie HTA dla leku Ultomiris, z uwagi na dostępność rytuksymabu w populacji pacjentów AChR-dodatnich oraz jego stosowanie jako elementu leczenia immunosupresyjnego, w analizach uwzględniono możliwość jego zastosowania u części pacjentów w ramach SoC.

b) Dotyczy aktualizacji przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych danych po dacie złożenia wniosku

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji oraz dodatkowo przeprowadzono aktualizację wraz z uwzględnieniem nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku (zakres aktualizacji przedstawiono w analizach dołączonych do wniosku)

Przedłożone analizy dla produktu leczniczego Ultomiris były aktualne w momencie złożenia wniosku (grudzień 2025 r.), a zatem spełniają wymogi określone Rozporządzeniem MZ. Wnioskodawca nie jest zatem zobowiązany do przeprowadzenia aktualizacji przeprowadzonych przeglądu oraz uwzględnienia nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Z uwagi na prośbę Agencji, autorzy analiz Wnioskodawcy przeprowadzili aktualizację przeglądów oraz uwzględnili nowe dowody naukowe opublikowane po dacie złożenia wniosku. Aktualizacje przedstawiono bezpośrednio w odpowiednich analizach dołączonych do wniosku.

Analizy z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach i zostały dołączone wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. II. W ramach analizy klinicznej (AKL)

UWAGA AOTMiT

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

Wyjaśnienie:

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie, że przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

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 acetylocholiny [REDAKTOWANE] (spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, Tabela 1) jest zastosowanie (kontynuowanie) terapii standardowej (SoC)

² W tym miejscu warto zauważyć, że obecnie brak jest badań H2H porównujących RAV i RTX, a wyniki opublikowanych NMA wskazują na znaczną heterogeniczność zarówno kliniczną (zróżnicowane populacje pacjentów), jak i metodologiczną (zróżnicowane okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych) między badaniami uniemożliwiając wiarygodne porównanie pośrednie oraz wnioskowanie.

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) [1, 4], 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) [9]. Ostatecznie wskazana interwencja nie spełniała kryteriów wyboru komparatora ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce [3] oraz nieobecność w polskiej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Na etapie odpowiedzi na minimalne wymagania w procesie identyfikacji potencjalnych komparatorów uwzględniono także **rozanoliksyzumab** (Rystiggo), który był przedmiotem oceny AOTMiT pod koniec 2025 roku i uzyskał warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT oraz **zilukoplan** (Zilbrysq). Niemniej jednak, z uwagi na brak objęcia refundacją ze środków publicznych w Polsce oraz brak ugruntowanej roli w praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, interwencje te nie spełniały przyjętych kryteriów wyboru komparatora.

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” [5]. Niniejsza analiza dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla rawulizumabu zgodnie z proponowanym programem lekowym [10]. Efgartigimod alfa nie jest obecnie finansowany dla dodatkowych grup pacjentów, które są przedmiotem wnioskowanego rozszerzenia wskazania dla rawulizumabu. Należy zauważyć, że rytuksymab aktualnie nie posiada rejestracji w EMA oraz FDA w leczeniu gMG, jest refundowany *off-label*, dedykowany dużo szerszej populacji niż wnioskowana interwencja oraz na wcześniejszym etapie choroby, a tym samym może stanowić element terapii standardowej (SoC).

A zatem, na etapie identyfikacji komparatorów przeanalizowano szerokie spektrum interwencji potencjalnie stosowanych w analizowanym stanie klinicznym. Przyjęte podejście miało na celu zapewnienie kompletności analizy oraz zgodności z obowiązującymi regulacjami, przy czym **ostateczny wybór komparatorów ograniczono do technologii spełniających przyjęte kryteria, w szczególności w zakresie finansowania ze środków publicznych oraz obecności w krajowej praktyce klinicznej.**

Ad. III. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

UWAGA AOTMiT

2. *Analiza podstawowa zawiera oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.*

Wyjaśnienie:

Wnioskodawca błędnie oszacował ceny progowe z uwzględnieniem RSS. Mimo zaproponowania zwrotu dla NFZ wnioskodawca twierdzi, że cena prokowa w wariantcie z i bez RSS jest taka sama. Należy zwrócić uwagę, że o ile ustalenie maksymalnej ceny hurtowej brutto dla świadczeniodawcy rzeczywiście nie wpływa na oszacowanie ceny progowej, to dodatkowy zwrot dla NFZ pozwala podwyższyć cenę progową o jego wysokość (cena z listy refundacyjnej może być wyższa, ponieważ następnie zostaje obniżona przez zwrot; analitycy Agencji zwracają uwagę, że zwrot jest rozliczany między wnioskodawcą i NFZ, a cena maksymalna obowiązuje w rozliczeniu ze świadczeniodawcą). Dodatkowo przy obliczaniu cen progowych zastosowano błędną wysokość urzędowej marży hurtowej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie o prawidłowo wyznaczonej cenie progowej, rozumianej jako cena zbytu netto tj. w sposób zgodny z definicją ustawową. Ponadto, AE została skorygowana poprzez uwzględnienie właściwej wysokości urzędowej marży hurtowej zgodnej z obowiązującymi przepisami.

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji cena progowa stanowi cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której relacja kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie przekracza ustawowego progu opłacalności. Celem analizy progowej jest zatem wyznaczenie takiej wartości ceny zbytu netto, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość osiąga poziom odpowiadający ustawowemu progowi opłacalności, przy uwzględnieniu rzeczywistych kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Ad. IV. W ramach wskazania źródeł danych

UWAGA AOTMiT

3. *Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: bibliografia jest niedokładna - nie pozwala jednoznacznie określić cytowanej pozycji. W bibliografii AE, AKL, APD oraz BIA brakuje m. in. bezpośrednich łączy do internetowych źródeł danych oraz elementów cytowania potrzebnych do jednoznacznego zidentyfikowania źródła.

ODPOWIEDŹ INAR:

Analizy uzupełniono o odniesienia do wykorzystanych źródeł informacji oraz dołączono pakiet piśmiennictwa danych nieopublikowanych lub niedostępnych w domenie publicznej lub jako *open access*.

Dokonano uzupełnienia i korekty bibliografii poprzez:

- doprecyzowanie opisów bibliograficznych wszystkich cytowanych pozycji,
- dodanie bezpośrednich odnośników do źródeł internetowych, o ile były dostępne,
- uzupełnienie brakujących elementów cytowania umożliwiających jednoznaczną identyfikację źródeł, w tym aktów prawnych oraz innych wykorzystanych opracowań.

A zatem, wszystkie analizy Wnioskodawcy zawierają odniesienia do wykorzystanych źródeł informacji. Ponadto, dokonano weryfikacji poprawności linków zamieszczonych w wykazach piśmiennictwa oraz uzupełniono analizy o odnośniki prowadzące bezpośrednio do wykorzystanych materiałów źródłowych. Po wprowadzeniu powyższych zmian bibliografie spełniają wymagania Rozporządzenia w zakresie wskazania źródeł informacji wykorzystanych w analizach. Analizy z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach i zostały dołączone wraz z niniejszym dokumentem.

Natomiast, materiały nieopublikowane (*data on file*) oraz publikacje niedostępne w domenie publicznej lub jako *open access* zostały dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

PROŚBA AOTMiT:

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

ODPOWIEDŹ INAR:

Analizy farmakoekonomiczne zostały zaktualizowane względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także względem aktualnych Komunikatów DGL.

Na prośbę Agencji zaktualizowano analizy względem aktualnego Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także względem aktualnych sprawozdań NFZ. Analizy z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach i zostały dołączone wraz z niniejszym dokumentem.

Jednocześnie informuję, że aktualizację informacji odnośnie do warunków refundacji w krajach UE i EFTA przekazano za pośrednictwem SOLR jako załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto przedmiotowego leku. Zwracamy uwagę, że dane te stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa (w myśl art. 11 ust. 4 ustawy o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji).

REFERENCJE

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
2. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
3. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> [data dostępu 04.05.2026]
4. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
5. 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*: 04.05.2026].
6. AOTMiT, Rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: 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 [dostęp *open access*: 04.05.2026].
7. 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*: 04.05.2026]
8. 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*: 04.05.2026].
9. 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 [dostęp *open access*: 04.05.2026].
10. [REDACTED]
11. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) 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 [dostęp *open access*: 04.05.2026]
12. Materiały do obwieszczenia, Programy lekowe 2026-04, <https://www.gov.pl/attachment/382d85ec-a771-4971-ad01-7932e7977c88> [dostęp *open access*: 04.05.2026]
13. 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.]
14. Cruz, S., Matos, A., Braz, L., Falcão Campos, C., Cerqueira, J., Medeiros, L., Santos, E., Santos, L., & Veiga, A. (2026). Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. *Acta medica portuguesa*, 39(1), 62–75. <https://doi.org/10.20344/amp.24089> [dostęp *open access*: 14.05.2026 r.]
 15. 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.bmj.com/content/25/5/422>.
 16. Chroni E, Zouvelou V, Dardiotis E, Konitisiotis S, Heliopoulos I, Tsivgoulis G, Kimiskidis VK. (2025) Treatment recommendations for myasthenia gravis: a consensus paper of the Hellenic Neurological Society; https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi5h_nPo7uUAxW2JxAlHRvAOAMQFnoECB0QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.jneurology.gr%2Fois%2Findex.php%2Faocn%2Farticle%2Fdownload%2F402%2F364%2F860&usg=AOvVaw3TXsR1wBUTr7d3mx9hVpOF&opi=89978449 [dostęp *open access*: 14.05.2026]
 17. 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 [dostęp *open access*: 14.05.2026 r.]
 18. 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.].
 19. 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.]
 20. Alshehri, A. M., Alanazy, M. H., Alabdali, M., Abuzinadah, A. R., Alshareef, A., Abulaban, A., AlRoughani, R. A., Abdulla, F. M., Hassan, A. M. A., Alhatou, M. I., Almadani, A., Alrukn, S. A., Alsaadi, T., Al Salti, A. M., Shatila, A., Thakre, M. C., Alyahya, M., Alzahmi, F., AlHajjar, L., Alsolaihim, A. A., ... Jumah, M. A. (2025). Consensus guidelines on the diagnosis and management of myasthenia gravis by the Saudi Arabia Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and neuromuscular specialists from the Gulf Cooperation Council region. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 18, 17562864251346333. <https://doi.org/10.1177/17562864251346333> [dostęp *open access*: 14.05.2026 r.]
 21. Shelly, S., Gotkine, M., Wilf Yarkoni, A., Lotan, I., Abraham, A., Dori, A., Wolfe, G. I., Regev, K., Vaknin, A., & Ben-Hur, T. (2025). National guidelines for diagnosis, treatment, and management of myasthenia gravis in Israel. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 18, 17562864251361607. <https://doi.org/10.1177/17562864251361607> [dostęp *open access*: 14.05.2026 r.]
 22. Fionda L, Alboini PE, Antozzi C, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2026;47(4):353. Published 2026 Mar 20. doi:10.1007/s10072-026-08964-y; <https://www.researchgate.net/publication/402873556> Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis [dostęp *open access*: 14.05.2026 r.]