



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Ultomiris (rawulizumab)**
w ramach programu lekowego:
B.157 „Leczenie chorych
z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”
Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.5.2026

Data ukończenia: 09.07.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	95% przedział ufności (confidence interval)
AA	Stowarzyszenie ds. Chorób Autoimmunologicznych (Autoimmune Association)
AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (American Academy of Neurology)
AANEM	Amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Neuromięśniowej i Elektrodiagnostycznej (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine)
ABN	Brytyjskie Stowarzyszenie Neurologów (Association of British Neurologists)
AChEI	inhibitory acetylocholinoesterazy (acetylcholinesterase inhibitor)
AChR	receptor acetylocholinyl (acetylcholine receptor)
AChR-Ab	przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinyl (acetylcholine receptor antibodies)
AChR-MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinyl (anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis)
ACP	Komisja Doradcza ds. Programów (Adviescommissie Pakket)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (atypical haemolytic uremic syndrome)
AEs	działania niepożądane (adverse events)
AE	analiza ekonomiczna
AEMPS	Hiszpańska Agencja ds. Leków i Wyrobów Medycznych (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AMM	pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (autorisation de mise sur le marché)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	poprawa świadczonych usług medycznych (amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMF	Konsorcjum Naukowych Towarzystw Medycznych (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
AZA	azatiopryna
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
BiPAP	dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (Bilevel Positive Airway Pressure)
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja ds. Leków (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIPM	Międzyresortowa Komisja ds. Cen Leków (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos)
CS	kortykosteroidy (corticosteroid)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EAN	Europejska Akademia Neurologii (European Academy of Neurology)
EFG	efgartigimod alfa
EFNA	Europejska Federacja Stowarzyszeń Neurologicznych (European Federation of Neurological Associations)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels);
FcRn	noworodkowy receptor Fc (neonatal Fc receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Wspólna Komisja Federalna (Gemeinsame Bundesausschuss)

GKS	glikokortykosteroidy
GKV	publiczne ubezpieczenie zdrowotne (gesetzliche Krankenversicherung)
gMG	uogólniona miastenia (generalized myasthenia gravis)
HRHAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (Haute Autorité de Santé)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HNS	Greckie Towarzystwo Neurologiczne (Hellenic Neurological Society)
IHTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności Ekonomicznej w Opiece Zdrowotnej (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IS	Istotność statystyczna
IST	terapię immunosupresyjne (immunosuppressive therapies)
IVIG	immunoglobulina ludzka podawana dożylnie
JMG	młodzieńcza miastenia (<i>juvenile myasthenia gravis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRP 4	białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4)
MAC	kompleks atakujący błonę (membrane attack complex);
MC	przełom miasteniczny (myasthenic crisis)
MD	różnica średnich (mean difference)
MDA	Stowarzyszenie na rzecz Dystrofii Mięśniowej (Muscular Dystrophy Association)
MDS	Ministerstwo Zdrowia (Ministerio de Sanidad)
MG	miastenia (myasthenia gravis)
MG-ADL	skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)
MGC	skala ocena stanu klinicznego w miastonii (Myasthenia Gravis Composite)
MGFA	Amerykańska Fundacja na rzecz Miastonii Gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America)
MGFA-PIS	ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (post interventional status)
MG-QoL 15r	zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MID	minimalna klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference)
MuSK	mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (muscle-specific tyrosine kinase/ muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase)
MuSK MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (muscle-specific tyrosine kinase - myasthenia gravis);
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI-CTCAE	skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Neuro-QoL–Fatigue	ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (Neuro-QoL-Fatigue)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Krajowa Służba Zdrowia (National Health Service)
NICE	Krajowy Instytut ds. Doskonałości w Ochronie Zdrowia i Opieki (National Institute for Health and Care Excellence)
NIV	wentylacja nieinwazyjna (non-invasive ventilation)
NMOSD	choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (neuromyelitis optica spectrum disorder)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSI	niesteroidowe leki immunosupresyjne (nonsteroidal immunosuppressants)
NSIST	terapia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (nonsteroidal immunosuppressant therapy)
oMG	uogólniona miastenia oczna (ocular myasthenia gravis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PE	plazmafereza
PL	program lekowy

PLC	placebo
PLN	nowy polski złoty
PM	przełom miasteniczny
PNH	napadowa nocna hemoglobinuria (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
PNS	Towarzystwo Nerwów Obwodowych (Peripheral Nerve Society)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (Periodic Safety Update Report)
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QMG	ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (Quantitative Myasthenia Gravis)
RAW / RAV	rawulizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RCP	randomizowany okres badania (randomized clinical period)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (Scottish Medicines Consortium)
SoC	terapia standardowa (standard of care)
SSN	Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne (Spanish Society of Neurology)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPE	terapeutyczna wymiana osocza (therapeutic plasma exchange)
TrAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
UCK	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogic Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WUM	Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZIN	Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland)
zPM	zagrażający przełom miasteniczny

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	18
3.1. Technologia wnioskowana	18
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.1.2. Ocena badań	35
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE	43
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
5. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	53
5.2.2. Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.3. Wyniki analizy progowej	54
5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości	54
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	57
6. Ocena analizy wpływu na budżet	58
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	58
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	58
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	59
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	59
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	60

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	60
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	61
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	62
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	63
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	66
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	71
10.	Źródła	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.03.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2734.2025.11.JWI
PLR.4500.2735.2025.11.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ultomiris (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
 - Ultomiris (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa, 1285.0, Rawulizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED] za opakowanie 300 mg
- [REDACTED] za opakowanie 1100 mg

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

Wnioskodawca:

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Ultomiris (rawulizumab) w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Dodatkowo MZ poprosiło o rozważenie skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia zapisu w PL, zgodnie z którym ocena skuteczności będzie wykonywana co 6 miesięcy $\pm$ 2 tygodnie oraz o ocenę, w jakim stopniu zaproponowana przez Konsultanta Krajowego (KK) zmiana wpłynęłaby na populację pacjentów kwalifikujących się do programu w porównaniu z propozycją wnioskodawcy.

Zarejestrowane wskazanie Ultomiris obejmuje stosowanie w terapii dodanej do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *acetylcholine receptor*, AChR).

Oceniana interwencja jest aktualnie finansowana w ramach programu B.157 u dorosłych, objawowych pacjentów pomimo leczenia miastonii, u których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:

- leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu (zgodnie z pkt. 2 lit. a);
- stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy (zgodnie z pkt. 2 lit. b);
- utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia terapią dostępną w ramach programu lekowego (zgodnie z pkt. 2 lit. c);
- lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii;
- lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Wnioskodawca wnioskuje o rozszerzenie aktualnego programu B. 157 o możliwość zastosowania rawulizumabu także w populacji pacjentów, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego (zgodnie z pkt. 2 lit. a);
- utrzymujące 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 (zgodnie z punktem 2 lit. b);
- utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, przez co najmniej 2 poprzednie lata (zgodnie z punktem 2 lit. c).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Ultomiris o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), polega na tym, że

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab)

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Ultomiris 300, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 1 fiolka	Bez RSS						
	Z RSS						
Ultomiris 1100, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 fiolka	Bez RSS						
	Z RSS						

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.04.2026 r., znak DOWM.4131.5.2026.2.KGr. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.06.2026 r.

Problem zdrowotny

Definicja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG) (ICD-10 G70.0) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*, MuSK) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP 4) i innym białkom (Szczeklik 2023).

U ponad 85% pacjentów wykrywa się przeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetylocholiny (MG seropozytywna), natomiast u około 10–15% pozostałych obecne są przeciwciała przeciw kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK-MG) (APD Wnioskodawcy).

Miastenia jest chorobą rzadką, może rozwinąć się w każdym wieku i w większości przypadków jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia do końca życia, jednak nie jest dziedziczona genetycznie. Pacjenci często doświadczają zmiennego osłabienia mięśni, które może dotyczyć mięśni gałek ocznych, opuszkowych i mięśni kończyn. Około 15-20% pacjentów z uogólnioną miastenią przechodzi przełom miasteniczny (ang. *myasthenic crisis*, MC), który jest stanem zagrażającym życiu, charakteryzującym się postępującymi trudnościami w oddychaniu, które wymagają wspomagania oddechu (APD Wnioskodawcy).

Diagnozę miastении można potwierdzić poprzez wykrycie w surowicy krwi pacjentów autoprzeciwciał o charakterystycznej specyficzności, tj. przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (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) (APD Wnioskodawcy).

Epidemiologia

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 tys. osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od 15 do 475 przypadków/mln mieszkańców, natomiast ogólna zapadalność na MG wynosi 2,3-61,3 przypadków/mln osób/rok. Najczęściej ujawnia się w dwóch szczytach wiekowych: 2. i 3. dekadzie życia, głównie u kobiet oraz między 6. a 8. dekadą życia, przeważnie u mężczyzn. Dzieci stanowią jedynie 10% pacjentów (APD Wnioskodawcy).

Według opinii prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, kierownika Kliniki Neurologii UCK WUM obecna liczba chorych z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) wynosi ok. 6100. Ponadto liczba osób chorujących aktywnie od początku stanowi ok. 50 osób (część z nich po właściwym leczeniu indukcyjnym, rozwinięciu się działania m. in. tymektomii, leków immunosupresyjnych osiągnie stabilną poprawę lub remisję), natomiast liczba pacjentów długo chorujących w złym stanie klinicznym szacowana jest na ok. 300-500 osób tj. 5-8%.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal wskazuje, że obecnie w Polsce jest 1750 pacjentów chorujących aktywnie od początku oraz 2300 osób długo chorujących w złym stanie klinicznym.

Według danych CeZ (Centrum e-Zdrowia) w latach 2021-2025 liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 3 423 do 5 792 pacjentów. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane CeZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Chorobowość wg danych CeZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 w latach 2021-2025

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	3423	4 068	4 621	5 164	5 792

Według danych CeZ w latach 2021-2025 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 1 206 do 1 817 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3 Zapadalność wg danych CeZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 w latach 2021-2025

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	1 206	1 521	1 553	1 643	1 817

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.157 w latach 2024-2025 stosujących poszczególne substancje czynne. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.157 wyniosła łącznie 16 osób. Natomiast w 2025 r. w programie uczestniczyło 160 pacjentów.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025

Substancja czynna	2024	2025
Efgartigimod	5	44
Rytuksymab	11	87
Rawulizumab	-	29

Według danych CeZ w latach 2024-2026 u 38 pacjentów zastosowano plazmaferezę lub leczenie immunoglobulinami na mniej niż rok przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem w programie lekowym. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczby pacjentów, którzy mieli sprawozdaną plazmaferezę lub leczenie immunoglobulinami w latach 2024-marzec 2026

Liczba pacjentów, u których zastosowano plazmaferezę lub leczenie immunoglobulinami	N
przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem w PL B.157	65
mniej niż rok przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem w PL B.157	38

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wskazał jedynie SoC w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne oraz w przypadku pogorszenia leczenie ratunkowe.

W opinii Analityków za właściwe komparatory dla analizowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznano SoC oraz rytuksymab+ SoC. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Fionda 2026, Gilhus 2024) oraz zapisami PL B.157 możliwe jest zastosowanie rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny. Uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych: prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, kierownika Kliniki Neurologii UCK WUM i prof. dr hab. n. med. Anetty Lasek-Bal, konsultant wojewódzkiej w dziedzinie neurologii, oraz dwóch przedstawicieli stowarzyszeń pacjenckich: pani Moniki Andrzejczak, członka stowarzyszenia Miastenia Gravis – Face to Face oraz pani Renaty Machaczek, przedstawiciela stowarzyszenia Gioconda. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi wskazywanymi przez ekspertów klinicznych dostępnymi w programie lekowym są: rytuksymab, efgartigimod alfa oraz rawulizumab. Wszystkie wymienione leki są

dostępne w ramach programu lekowego B.157 i według prof. Lasek-Bal aktualnie stosowane są one u mniej niż 13% populacji pacjentów chorujących na MG w Polsce.

W opinii prof. Kostery-Pruszczyk w przypadku rozszerzenia aktualnego programu lekowego B. 157 o możliwość stosowania rawulizumabu w populacji pacjentów, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby oceniana technologia byłaby stosowana u około 8-10% pacjentów (ok. 500-600 osób), natomiast zdaniem prof. Lasek-Bal technologia ta byłaby stosowana u 20% populacji pacjentów chorujących aktywnie od początku oraz 25% pacjentów długotrwale chorujących w złym stanie klinicznym.

Eksperti zalecają wprowadzenie proponowanego ujednolicenia terminów wykonania oceny skuteczności dla wszystkich terapii w programie (co 6 miesięcy $\pm$ 2 tygodnie). Prof. Kostera-Pruszczyk podkreśliła, że ułatwiłoby to planowanie wizyt. Prof. Lasek-Bal zaproponowała modyfikację kryteriów kwalifikacji w postaci usunięcia wymogu długotrwałego leczenia immunosupresyjnego dwoma lekami.

W opinii przedstawicieli Miastenia Gravis – Face to Face oraz Gioconda obecny program lekowy B.157 posiada zbyt zastrzeżone kryteria kwalifikacji. Wskazują oni na potrzebę poszerzenia dostępności do leczenia terapiami innowacyjnymi w ramach ww. programu. Dodatkowo, w opinii przedstawiciela stowarzyszenia Miastenia Gravis – Face to Face najważniejszymi problemami związanymi z stosowaniem obecnie dostępnych opcji leczenia są restrykcyjne kryteria kwalifikacji do programu lekowego, ograniczona liczba ośrodków prowadzących terapię, konieczność częstych hospitalizacji w celu podawania leków oraz obciążenia wynikające z przewlekłego stosowania immunosupresji. Zwraca on także uwagę na obciążenia logistyczne spoczywające na pacjentach w związku ze stosowaniem leków dostępnych w ramach programu lekowego. Podkreśla również, że kwestie ekonomiczne i administracyjne związane z finansowaniem terapii biologicznych prowadzą do wydłużenia czasu oczekiwania na kwalifikację do programu oraz utrudniają szybkie rozpoczęcie terapii w okresach zaostrzeń choroby. Przedstawiciel stowarzyszenia Gioconda podkreśla brak lekarzy specjalizujących się w leczeniu miastonii wśród neurologów oraz na niewystarczający poziom wiedzy o miastonii wśród lekarzy innych specjalizacji, m. in. okulistów, psychiatrów i laryngologów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT fazy III CHAMPION MG (NCT03920293, ALXN1210-MG-306), badanie długoterminowej efektywności klinicznej CHAMPION OLE, sześć przeglądów systematycznych – Sacca 2023, Chen 2023, Ma 2024, Zhong 2024, Sabet 2026, Filippakopoulou 2025, pięć badań obserwacyjnych: dwa badania prospektywne (Stascheit 2025, rejestr SPOTLIGHT [Howard 2025, Uzawa 2025, Narayanaswami 2025a, Narayanaswami 2025b, Tandan 2025, Keller 2024]), trzy badania retrospektywne (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025) oraz jeden opis serii przypadków (Vilciu 2025).

Należy podkreślić, że badania CHAMPION MG i CHAMPION OLE są badaniami, które zostały włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy w związku z wnioskiem dotyczącym objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0) w 2024 roku³, tj. dla populacji, dla której oceniany lek jest już refundowany. Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu również w dwóch subpopulacjach, które nie są obecnie objęte leczeniem. W konsekwencji ocena skuteczności rawulizumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach opiera się na tych samych badaniach pierwotnych, które obejmują szerszą populację niż obecnie wnioskowana, tj. mieszczącą zarówno subpopulację, u której oceniany lek jest już refundowany jak i subpopulację ocenianą. Dostępne dane nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla obecnie ocenianej subpopulacji.

RAW + SoC vs. PLC + SoC

Wykazano IS różnicę na korzyść RAW + SoC względem PLC + SoC w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany punktacji wg skali MG-ADL [różnica średnich zmian -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7)] oraz dwóch drugorzędowych punktów końcowych: zmiany punktacji wg skali QMG [różnica średnich zmian -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8)] oraz odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt [OR=3,42 (95% CI: 1,53; 7,64), NNT=6 (95% CI: 4; 15)].

Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie redukcji liczby punktów w skali MG-QoL-15r. Zgodnie z przyjętym testowaniem hierarchicznym z uwagi na to, że nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie dla zmiany całkowitego wyniku wg MG-QoL-15 r, dla dwóch kolejnych punktów końcowych tj. dla zmiany Neuro-QoL-Fatigue oraz odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.) nie określono istotności statystycznej.

³ Nr BIP 73/2024. AWA nr OT.423.1.31.2024.

Długoterminowa ocena skuteczności – wyniki dla fazy przedłużonej RAW + SoC

W 164. tygodniu obserwacji u pacjentów stosujących RAW+SoC przez cały okres badania odnotowano IS redukcję w zakresie wyniku w skali MG-ADL oraz QMG względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (tj. 26 tyg. próby klinicznej CHAMPION MG). Nie wykazano IS w zakresie redukcji w ww. skalach względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (tj. 138 tygodni obserwacji w fazie przedłużonej badania CHAMPION OLE). W grupie pacjentów przechodzących z leczenia PLC+SoC na RAW+SoC odnotowano IS poprawę w zakresie wyników w skali MG-ADL oraz QMG. Wyniki dla MG-ADL względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla obu grup były istotne klinicznie.

Opracowania wtórne

Odnotowano IS w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL, QMG (Sacca 2023, Chen 2023, Filippakopoulou 2026, Sabet 2026) MG-QoL-15r (Chen 2023, Filippakopoulou 2026, Sabet 2026) oraz Neuro-QoL (Filippakopoulou 2026) względem wartości wyjściowej. (Sabet 2026).

Badania efektywności praktycznej

Wyniki badań efektywności praktycznej potwierdzają skuteczność RAW w zakresie redukcji wyników w skalach MG-ADL (Huntemann 2025, Katyal 2024, Stascheit 2025, Rossini 2025, Vilciu 2025, Di Martino 2025, Rejestr SPOTLIGHT), QMG (Huntemann 2025, Stascheit 2025, Rossini 2025, Vilciu 2025, Rejestr SPOTLIGHT, Di Martino 2025), MGC (Rossini 2025, Di Martino 2025) oraz MG-QoL (Huntemann 2025, Vilciu 2025) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Odnotowano spadek wskaźnika hospitalizacji oraz występowania zaostrzeń i przełomów miastenicznych (Rejestr SPOTLIGHT). Wykazano skuteczność RAW w zakresie zmniejszenia dobowej dawki prednizonu (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025, Di Martino 2025) i pirydstyminy (Huntemann 2025) w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Komentarz analityków Agencji

Biorąc pod uwagę fakt, iż w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora, przedstawiono wyniki analizy skuteczności RAW vs. RTX na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy

RAW + SoC vs. RTX + SoC

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania RAW i RTX wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL i QMG. RAW osiągnął wyższe prawdopodobieństwo bycia interwencją skuteczniejszą niż RTX w zakresie MG-ADL. Różnica pomiędzy terapiami w zakresie QMG była zbliżona. Dla obu terapii prawdopodobieństwo uznania za najlepszą opcję terapeutyczną wynosiło 0% (Sacca 2023).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej było nieodnalezienie badań przeprowadzonych w specyficzniej zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oraz nieuwzględnienie przez wnioskodawcę rytuksymabu jako komparatora.

Analiza bezpieczeństwa

Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie występowania AEs łącznie (Chen 2023, Ma 2024, CHAMPION MG), TrAEs (CHAMPION MG), AEs prowadzących do przerwania leczenia (CHAMPION MG), SAEs ogółem (Filippakopoulou 2026, CHAMPION MG) oraz SAEs związanych z leczeniem (CHAMPION MG). AEs ogółem wystąpiły u 96% pacjentów, TrAEs – u 41% do 164. tygodnia obserwacji (CHAMPION OLE). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi był ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, zawroty głowy, zmęczenie oraz zaostrzenia miastonii (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025, Vilciu 2025, Di Martino 2025).

W bazie EudraVigilance zidentyfikowano 2 278 zgłoszeń. Największa ilość zgłoszeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu nerwowego. W bazie FAERS zidentyfikowano 11 127 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie, astenia oraz ból głowy. W bazie VigiAccess zidentyfikowano 11 884 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zakażenia i zarażenia.

Na stronach FDA, URPL oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Ultomiris.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności dla porównania terapii RAW+SoC vs. SoC oraz zestawienia kosztów i konsekwencji dla porównania RAW+SoC vs. SoC. W ramach CUA przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – NFZ (analiza podstawowa) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW+SoC w miejsce wyłącznie SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY oraz 5 180 503 PLN/QALY w wariancie bez RSS. [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Aktualna wysokość progu opłacalności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie RAW+SoC pozostaje [REDACTED] od SoC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od [REDACTED] do [REDACTED]. W ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICER dla porównania RAW+SoC vs. SoC znajdowała się [REDACTED] progu opłacalności, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia zaproponowanego RSS (od [REDACTED] do [REDACTED] z uwzględnieniem RSS oraz od 4 675 267 PLN/QALY do 19 769 365 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez wnioskowaną technologię względem SoC wyniosło [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora oraz błędnie oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa produktu leczniczego Ultomiris, z uwzględnieniem RSS ([REDACTED]).

Obliczenia własne Agencji

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na MG w Polsce, dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70 oraz zidentyfikowane publikacje do wskaźników zgodnych z kryteriami kwalifikacji pacjentów do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris w wariancie podstawowym spowoduje [REDACTED] wydatków NFZ o ok. [REDACTED] PLN w I roku i o ok. [REDACTED] PLN w II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. 66,61 mln PLN w I roku i o ok. 122,05 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora oraz niepewność dotycząca oszacowań populacji docelowej - eksperci kliniczni udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazali większą liczebność populacji docelowej niż wnioskodawca.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Obowiązujący program lekowy B.157 i projekt programu lekowego B.157 różnią się pod względem kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia rawulizumabem oraz algorytmem w ścieżce leczenia. Obowiązujący program lekowy jest ukierunkowany na populację pacjentów objawowych, u których stwierdzono nieskuteczność wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego przez ściśle określony czas. Z kolei projekt programu lekowego kwalifikuje pacjentów z wysoką aktywnością choroby, pomimo określonego leczenia standardowego. Obejmuje on szerszą populację uwzględniając osoby chorujące aktywnie od początku (zgodnie z pkt. 2 lit. a) oraz długo chorujące w złym stanie klinicznym (zgodnie z punktem 2 lit. c).

Warto przy tym zauważyć, że wnioskodawca wskazuje że populacja w projekcie programu lekowego zgodnie z punktem 2 lit.b jest tożsama z populacją w obowiązującym programie lekowym. W opinii analityków populacje te nie są tożsame. Kluczowa różnica polega na usunięciu dotychczasowego wymogu dotyczącego czasu i liczby stosowanych leków immunosupresyjnych.

Należy zaznaczyć, że w projekcie programu lekowego zgodnie z punktem 2 lit. c brak jest jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenniczego. Zapis w PL może wprowadzać w błąd, przez co pacjenci mogą być błędnie kwalifikowani do programu lekowego. W opinii analityków agencji szczegółowe doprecyzowanie punktu 2 lit. c ograniczyłoby ryzyko błędnej kwalifikacji oraz nierówności w dostępie do leczenia.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną z MG-ADL ≥ 5 pkt.), u których stwierdzono wysoką aktywność choroby:

- u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miastenniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego – są to pacjenci, u których od wczesnego etapu choroby występuje wysoka aktywność kliniczna, przejawiająca się znacznym nasileniem objawów, szybkim pogorszeniem sprawności oraz częstymi epizodami wymagającymi interwencji w postaci terapii ratunkowej (osoby chorujące aktywnie od początku),

oraz

- na podstawie utrzymujących się objawów istotnie utrudniających codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji – są to pacjenci chorujący przewlekłe, u których występuje wysoka aktywność kliniczna, przejawiająca się znacznym nasileniem objawów, szybkim pogorszeniem sprawności, nie wymagający zastosowania terapii ratunkowej (osoby długo chorujące w złym stanie klinicznym).

Opinia odnośnie zmiany zaproponowanej przez Konsultanta Krajowego

Dodatkowo MZ poprosiło o ocenę, w jakim stopniu zaproponowane przez KK zmiana kryteriów kwalifikacji (w opinii KK ich uproszczenie, szczegóły w rozdziale 7 AWA) wpłynęłaby na populację pacjentów kwalifikujących się do programu w porównaniu z propozycją wnioskodawcy.

W zmodyfikowanych kryteriach kwalifikacji zaproponowanych przez eksperta w punkcie 2a brak jest jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenniczego, co może przekładać się na ryzyko błędnej kwalifikacji lub nierówności w dostępie do leczenia.

Należy podkreślić, że punkt 2b obejmuje populację pacjentów z przełomem miastennicznym lub ciężkim zaostrzeniem wymagającym terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) po 6 miesiącach od rozpoczęcia adekwatnego leczenia, ale nie kwalifikuje osób z objawami istotnie utrudniającymi codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa). Usunięcie minimalnego poziomu nasilenia choroby w skali MGFA oznaczałoby, że wystąpienie ciężkiego zaostrzenia w ostatnim roku, nawet przy aktualnie łagodnych lub minimalnych objawach, mógłby być wystarczający do kwalifikacji. Odpowiednie kryterium MGFA zapewnia, że do programu kwalifikowani są pacjenci z określonym stanem klinicznym.

Obowiązujący PL i projekt PL wprost nie różnicuje populacji ze względu na wiek zachorowania pacjenta. Analiza kryteriów kwalifikacji wskazuje, że zarówno w obowiązującym PL jak i w projekcie PL, pośrednio włączani są pacjenci z późnym (LOMG) oraz bardzo późnym początkiem choroby (VLOMG), głównie poprzez zaproponowane wymogi dotyczące czasu trwania choroby, intensywności i długości leczenia immunosupresyjnego oraz obecności objawów utrudniających funkcjonowanie.

Kryteria kwalifikacji zaproponowane przez KK mogą wpłynąć na poszerzenie populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem w ramach programu lekowego w porównaniu z propozycją wnioskodawcy co prowadziłyby do zwiększenia wydatków płatnika publicznego.

Opinia odnośnie ujednolicenia terminu wykonywania oceny skuteczności terapii

W ramach zlecenia MZ zawarto także dodatkową prośbę o rozważenie skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia zapisu w PL zgodnie z którym ocena skuteczności będzie wykonywana co 6 miesięcy +/- 2 tygodnie.

Wytyczne SSN 2024 wskazują, że częstotliwość wizyt kontrolnych powinna być ustalana indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz przyjmowanych interwencji terapeutycznych (2–6 m-cy u pacjentów z łagodniejszą postacią gMG (MGFA klasy II) i co 1-3 m-ce u pacjentów z cięższą postacią (MGFA klasy III–IV)).

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal oraz kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM dr hab. Anna Agnieszka Kostera-Pruszczyk zalecają wprowadzenie jednolitych terminów wykonania oceny skuteczności dla wszystkich terapii w programie tj. wykonanie oceny co 6 miesięcy ± 2 tygodnie.

W opinii analityków Agencji wprowadzenie oceny skuteczności rawulizumabu co 6 miesięcy ± 2 tygodnie może być uzasadnione organizacyjnie, jednak w pierwszym roku terapii warto rozważyć częstsze monitorowanie skuteczności, np. co 4 miesiące. Dodatkowy koszt wizyty kontrolnej jest relatywnie niewielki względem kosztu samej terapii. Częstsza ocena w początkowym okresie leczenia mogłaby umożliwić wcześniejsze zakończenie nieskutecznej terapii, potencjalnie ograniczając nieuzasadnione wydatki płatnika publicznego. Jednocześnie brak jest danych umożliwiających oszacowanie wpływu takiej modyfikacji na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, Infarmed 2025, MDS 2023), dwie rekomendacje pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2024, ZIN 2023), jedną rekomendację negatywną (CDA-AMC 2023), ocenę mówiącą o braku wykazania dodatkowej korzyści terapeutycznej RAW względem ekulizumabu i efgartigimodu alfa (G-BA 2023), cztery informacje o braku oceny (SMC 2024, NICE 2023, NCPE 2025, Medicinrådet 2025) oraz jedną informację o odstąpieniu od oceny (AWTTC 2022). Odnalezione organizacje, które oceniały produkt leczniczy Ultomiris, analizowały go we wskazaniu obejmującym leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG i z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR. Wyjątek stanowi NICE i Medicinrådet, które podały jedynie ogólne wskazanie – leczenie gMG.

Odnalezione organizacje, które oceniały produkt leczniczy Ultomiris, analizowały go we wskazaniu obejmującym leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG i z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR. Wyjątek stanowi NICE i Medicinrådet, które podały jedynie ogólne wskazanie – leczenie gMG – natomiast CDA-AMC, przy swojej ponownej ocenie (2024) dodatkowo doprecyzował, że ocena obejmowała gMG z kliniczną klasyfikacją miastonii MGFA od II do IV oraz z całkowitym wynikiem w skali MG ADL ≥ 6.

We Francji, Portugalii, Hiszpanii pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją Ultomiris zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną leku przy jednocześnie niewielkiej poprawie świadczonych usług medycznych (HAS 2023), jego użyteczność kliniczną (Infarmed 2025) oraz możliwość stosowania jako opcji terapeutycznej (MDS 2023).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwraca się uwagę na konieczność obniżki ceny leku (CDA-AMC 2024, ZIN 2023).

Kanadzie wydano negatywne rekomendacje refundacyjne, wskazując jako powód decyzji niepewność co do rzeczywistej korzyści terapeutycznej leku Ultomiris w porównaniu z terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej (CDA-AMC 2023). CDA-AMC zaleca, aby ocena w celu odnowienia refundacji była przeprowadzana co 6 miesięcy.

Uwagi dodatkowe

W Agencji był już oceniany produkt leczniczy Ultomiris w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” (nr BIP 73/2024). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci

z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024). Prezes Agencji wydał rekomendację negatywną (Rekomendacja nr 85/2024). Produkt leczniczy Ultomiris jest refundowany od 2025 r. w ramach programu lekowego B.157 w ocenianej w 2024 r. populacji. Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia refundacji produktu leczniczego Ultomiris na populację osób chorujących aktywnie od początku oraz osób długo chorujących w złym stanie klinicznym.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 6. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Ultomiris (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 Ultomiris, (rawulizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04A J02
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG _{2/4K} , które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. <i>membrane attack complex</i> , 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ultomiris (rawulizumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) oraz stwierdzono wysoką aktywność choroby w ramach programu lekowego: „B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”. W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <i>rytuksymab</i>, 2) <i>efgartigimod alfa</i>, 3) <i>rawulizumab</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie miastonii uogólnionej (<i>myasthenia gravis</i>, MG), według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV; 3) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące 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, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, przez co najmniej 2 poprzednie lata lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu zgodnie z aktualną ChPL; 4) wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa. Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.3. muszą być spełnione łącznie. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia.

	Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia rawulizumabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/19/1371/002 EU/1/19/1371/003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ultomiris jest zarejestrowany we wskazaniach do stosowania w leczeniu: • napadowej nocnej hemoglobinurii (ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i>, PNH); • atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym (ang. <i>atypical haemolytic uremic syndrome</i>, aHUS); • chorobie ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i>, NMOSD); • uogólnionej miastonii (ang. <i>generalised myasthenia gravis</i>, gMG): Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. <i>acetylcholine receptor</i>, AChR).
Status leku sierociego	Lek Ultomiris pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy 30 maja 2016 r. W czerwcu 2019 r. został wycofany z rejestru sieroczych produktów leczniczych na wniosek podmiotu odpowiedzialnego złożony w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Obecnie produkt leczniczy Ultomiris nie posiada statusu leku sierociego.
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>, PSURs) • Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>risk management plan</i>, RMP) • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholin (ang. *acetylcholine receptor*); aHUS, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastonia (ang. *generalised myasthenia gravis*); MAC, kompleks atakujący błonę (ang. *membrane attack complex*); MG, miastonia (ang. *myasthenia gravis*); MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; NMOSD, choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PNH, napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*); PSUR, okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Report*); RMP, plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Źródło: ChPL Ultomiris, Projekt nowego programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Associations (EFNA) (<https://www.efna.net/>);
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- Autoimmune Association (AA) (<https://autoimmune.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA) (<https://www.mda.org/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Peripheral Nerve Society (PNS) (<https://pnsociety.com/>);
- Guidelines International Network (GIN) (<https://guidelines.ebmportal.com/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<https://www.nhmrc.gov.au/>);

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 11.06.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2022 roku, ze względu na datę rejestracji ocenianego wskazania (EMA: 21.09.2022 r., FDA: 27.04.2022 r.).

Odnaleziono osiem zagranicznych konsensusów ekspertów dotyczących leczenia miastonii, w tym uogólnionej miastonii gMG u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ABN 2025, HNS 2025, SSN 2024, AWMF 2024, PNS 2026, De Bleecker 2024, Fionda 2026, Gilhus 2024). W związku z brakiem aktualnych polskich zaleceń, do przeglądu włączono również rozdział zawierający wytyczne terapeutyczne w miastonii pochodzący z raportu Kostera-Pruszczyk z 2023 r.

Rawulizumab jako jeden z inhibitorów dopełniacza C5 zalecany jest u dorosłych pacjentów z gMG i przeciwciałami anty-AChR, z utrzymującą się wysoką (AWMF 2024, ABN 2025) aktywnością choroby mimo leczenia standardowego (ABN 2025, SSN 2024, AWMF 2024, PNS 2026, Gilhus 2024, Fionda 2026, De Bleecker 2024) jako leczenie dodane (add-on) do terapii standardowej (HNS 2025, SSN 2024, AWMF 2024, Fionda 2026) lub u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe (ABN 2025, SSN 2024).

W wytycznych SSN 2024 wskazano, że rawulizumab jest zalecany u pacjentów z utrzymującymi się objawami istotnie upośledzającymi funkcjonowanie, uniemożliwiającymi wykonywanie codziennych czynności lub u których występują znaczące działania niepożądane ograniczające stosowanie pirydostygminy, prednizonu oraz jednego niesteroidowego leku immunosupresyjnego. Ponadto, w wybranych sytuacjach (gMG w stopniu III–IV lub przeciwwskazania do immunosupresji) można rozważyć zastosowanie rawulizumabu w skojarzeniu z prednizonem jako leczenia pierwszego wyboru.

Natomiast wytyczne PNS 2026 zalecają stosowanie rawulizumabu u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa), bez istotnej poprawy klinicznej (tj. ≥ 2 punktowej redukcji w skali MG ADL lub ≥ 3 punktowej redukcji w skali MG Composite) po co najmniej dwóch cyklach leczenia rytuksymabem, niezależnie od wcześniej stosowanych terapii.

Część wytycznych wskazuje również na możliwość stosowania rawulizumabu w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii oraz przełomów miastenicznych u pacjentów nieodpowiadających na terapię ratunkowe (IVIg i PLEX) lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia (Fionda 2026, ABN 2025).

Wytyczne SSN 2024 wskazują, że częstotliwość wizyt kontrolnych powinna być ustalana indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz przyjmowanych interwencji terapeutycznych (zwykle co 2–6 m-c u pacjentów z łagodniejszą postacią gMG (MGFA klasy II) i co 1–3 m-c u pacjentów z cięższą postacią (MGFA klasy III–IV)). Natomiast pozostałe wytyczne wskazują jedynie, że monitorowanie skuteczności leczenia poprzez stosowanie skali MG-ADL u pacjentów należy wykonywać regularnie, nie określając konkretnych przedziałów czasowych (PNS 2026, AWMF 2024, De Bleecker 2024, Gilhus 2024, Fionda 2026).

Większość wytycznych (6 z 9) dopuszcza możliwość zastosowania rytuksymabu u pacjentów z gMG z przeciwciałami anty-AChR (ABN 2025, PNS 2026, HNS 2025, Fionda 2026, AWMF 2024, Gilhus 2024). Rytuksymab może być rozważany zarówno na wczesnym etapie leczenia (w tym przy rozpoczynaniu terapii steroidowej u chorych z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem (ABN 2025)), jak i w późniejszych liniach jako leczenie dodane lub alternatywa w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub braku możliwości stosowania kortykosteroidów (PNS 2026, HNS 2025). Wytyczne niemieckie wskazują rytuksymab jako terapię pierwszego wyboru modyfikującą przebieg choroby, jednocześnie zaznaczając brak jego rejestracji w leczeniu MG niezależnie od statusu przeciwciał (AWMF 2024).

Pominięto publikację Wiendl 2023, stanowiącą adaptowane tłumaczenie nieaktualnych już wytycznych AWMF, na które powołuje się wnioskodawca w APD. Zamiast tego przeanalizowano aktualne wytyczne AWMF z 2024 r.

W raporcie nie uwzględniono wytycznych praktyki klinicznej opracowanych w Izraelu (NGI 2025) oraz Arabii Saudyjskiej (SANEM 2025), ponieważ mają one charakter krajowy/lokalny i nie posiadają zasięgu międzynarodowego. Rekomendacje te odzwierciedlają specyfikę krajowych systemów ochrony zdrowia oraz uwarunkowania organizacyjne i refundacyjne odmienne od realiów europejskich a przedstawione w nich schematy postępowania mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej ani dostępności terapii w Europie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Raport Kostera-Pruszczyk 2023 Polska <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> raport został opracowany dzięki grantom naukowym firm: AstraZeneca, Medison, Roche i UCB	Miastenia jako problem kliniczny i społeczny – wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce Raport został opracowany pod patronatem: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Krajowego Forum Orphan, Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Stowarzyszenia Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”. W rozdziale „Badania kliniczne i nowe terapie w miastenii” rawulizumab jest wymieniany jako jeden z leków zarejestrowanych. W badaniu klinicznym III fazy CHAMPION MG, u pacjentów leczonych rawulizumabem odnotowano istotną statystycznie i klinicznie zmianę łącznej punktacji w skali MG-ADL w porównaniu z placebo. Poprawa następowała po tygodniu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywała się w ciągu całego okresu obserwacji (26 tyg.). U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo w 26-tygodniowym okresie badania, rozpoczęli leczenie rawulizumabem w okresie przedłużenia badania w warunkach otwartej próby, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie. Wnioski - W leczeniu miastenii dysponujemy obecnie lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią. Obecnie w Polsce nie są refundowane leki zarejestrowane w Unii Europejskiej: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa w terapii miastenii. Polskie ośrodki kliniczne mają doświadczenie w ich stosowaniu, ponieważ uczestniczą w badaniach klinicznych nad tymi lekami. Rekomendacje - Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastenii, takich jak: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa oraz mycophenolan mofetilu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
<u>Konsensus ekspertów ABN (Association of British Neurologists) 2025</u> Wielka Brytania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące leczenia miastenii gravis o podłożu autoimmunologicznym (aktualizacja z 2025 r.) Główne różnice w stosunku do poprzedniej wersji z 2015 r. obejmują: - pojawienie się dowodów z randomizowanych badań klinicznych potwierdzających zasadność wczesnego zastosowania rytuksymabu (w ciągu pierwszego roku od wystąpienia uogólnionej postaci choroby), przy czym dowody te są mniej jednoznaczne, jednak nadal wskazują na potencjalną skuteczność leku u pacjentów z miastenią oporną na leczenie; - opublikowanie wyników kilku badań klinicznych dotyczących nowych terapii celowanych w MG, głównie leków hamujących układ dopełniacza oraz noworodkowy receptor Fc (FcRn), których rola terapeutyczna jest stopniowo określana, zwłaszcza u pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne. Rytuksymab - 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. Nowe terapie immunomodulujące - Opracowano szereg nowych metod leczenia, które mogą pomóc w łagodzeniu objawów miastenii gravis (MG). Leki te należy rozważyć u pacjentów z MG oporną na leczenie tj. chorych z wysoko aktywną postacią choroby, którzy nie uzyskali odpowiedzi na standardowe leczenie z zastosowaniem co najmniej dwóch leków oszczędzających steroidy, pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących tych terapii, chorych z częstymi ostrymi ciężkimi zaostrzeniami, a także pacjentów wymagających terapii ratunkowej IVIg lub plazmaferezy. - Obecnie leki te są dostępne wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, po omówieniu przypadku w ramach wielodyscyplinarnego zespołu ds. MG, zazwyczaj w ramach programów wczesnego dostępu lub badań klinicznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Wszyscy pacjenci rozważani do leczenia nowymi terapiami immunomodulującymi powinni być kierowani do specjalistycznych poradni MG. Inhibitory dopełniacza - Inhibitory dopełniacza zwykle powodują szybką poprawę objawów uogólnionej AChR-MG (w ciągu dni–tygodni). Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy oraz biegunkę. - Inhibitory C5 mogą być stosowane w formie wlewów dożylnych (np. eculizumab, rawulizumab) lub w formie codziennych wstrzyknięć podskórnych (zilukoplan). Wszyscy pacjenci muszą otrzymać szczepienie przeciw meningokokom: szczepionkę czterowalentną (serotypy A, C, W, Y – jedna dawka) oraz szczepionkę przeciw serotypowi B (dwie dawki w odstępie 4 tygodni), co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo pacjenci, u których konieczne jest rozpoczęcie terapii inhibitorami dopełniacza w ciągu 2 tygodni od szczepienia, muszą otrzymywać doustną profilaktykę antybiotykową. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
Konsensus ekspertów HNS (Hellenic Neurological Society) 2025 Grecja <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące leczenia MG <u>Terapie zmniejszające liczbę limfocytów B</u> - Skuteczność rytuksymabu w leczeniu MG anty-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 z MG anty-MuSK-dodatnią. W odniesieniu do MG seronegatywnej dane dotyczące stosowania rytuksymabu są ograniczone, choć opisywano jego skuteczne zastosowanie u pacjentów z postacią choroby oporną na leczenie. <u>Inhibitory dopełniacza C5</u> Rawulizumab jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG), u których obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). - Przed rozpoczęciem terapii rawulizumabem zaleca się, aby pacjenci rozpoczęli szczepienia zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może dodatkowo aktywować dopełniacz. W rezultacie u pacjentów z chorobami zależnymi od dopełniacza mogą wystąpić nasilone objawy choroby podstawowej. Dlatego pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów choroby po zalecanym szczepieniu. - Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, wszyscy pacjenci muszą zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko opóźnienia terapii rawulizumabem przewyższa ryzyko rozwoju zakażenia meningokokowego. - Pacjenci rozpoczynający leczenie rawulizumabem w czasie krótszym niż 2 tygodnie od przyjęcia szczepionki przeciw meningokokom muszą otrzymywać odpowiednie profilaktyczne leczenie antybiotykowe aż do upływu 2 tygodni od szczepienia. - Zilukoplan jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG) z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). Zilukoplan nie był badany u pacjentów z gMG w klasie V MGFA. <i>Wszystkie zalecenia przedstawione w niniejszym dokumencie konsensusowym zostały jednomyślnie zatwierdzone przez wszystkich autorów.</i>
Konsensus ekspertów SSN (Spanish Society of Neurology) 2024 Hiszpania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Argenx	Rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionej miastonii uogólnionej z przeciwciałami przeciw receptorom acetylocholininy (gMG AChR+) <u>Leczenie gMG AChR+</u> W Hiszpanii niedawno zatwierdzono dwa nowe leki celowane do leczenia gMG: inhibitor FcRn (efgartigimod alfa) oraz inhibitor dopełniacza (rawulizumab). W czasie opracowywania dokumentu nie przewidywano wprowadzenia na rynek w najbliższej przyszłości innych inhibitorów FcRn (rozanoliksizumab, nipokalymab, batoklimab) ani inhibitorów dopełniacza (zilukoplan). Eculizumab nie jest refundowany w Hiszpanii w tym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w proponowanym algorytmie leczenia. <u>Zalecany algorytm leczenia gMG AChR+</u> TPR (Therapeutic Positioning Report) jest dokumentem regulacyjnym wydawanym przez AEMPS oraz Ministerstwo Zdrowia, którego celem jest analiza wartości dodanej nowych leków oraz ich względnej pozycji terapeutycznej w porównaniu z istniejącymi alternatywami. TPR dotyczący efgartigimodu alfa stwierdził: „Wobec braku bezpośrednich badań porównawczych oraz istnienia jedynie jednego porównania pośredniego, które ma pewne ograniczenia, nie jest możliwe ustalenie wyższości, niższości ani równoważności terapeutycznej efgartigimodu alfa względem rawulizumabu. Należy jednak zauważyć, że w swoich kluczowych badaniach efgartigimod alfa spełnia progi istotności klinicznej określone w literaturze dla skal MG-ADL i QMG, podczas gdy kliniczna istotność korzyści wynikających ze stosowania rawulizumabu może być uznana za niepewną. W związku z tym zaleca się preferencyjne stosowanie efgartigimodu, a użycie rawulizumabu powinno być zarezerwowane dla przypadków, w których zastosowanie efgartigimodu alfa nie jest uznane za odpowiednie”

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Informacja ta odzwierciedla zalecenia TPR opublikowanego przez AEMPS i nie stanowi rekomendacji wydanej przez grupę ekspertów. <u>Rawulizumab w ścieżce terapeutycznej</u> • U pacjenta, u którego nie można zmniejszyć dawki prednizonu poniżej 20 mg co 48 godzin lub 10 mg/dobę z powodu utrzymujących się objawów lub ich nasilenia/nawrotu przy próbie redukcji dawki, zaleca się dodanie niesteroidowego leku immunosupresyjnego jako terapii oszczędzającej kortykosteroidy. Zwykle preferowane są azatiopryna lub mykofenolan mofetylu. Jeśli sytuacja kliniczna wymaga szybszego działania, można rozważyć cyklosporynę lub takrolimus. Gdy te opcje okazują się niewystarczające, należy rozważyć zastosowanie efgartigimodu alfa lub rawulizumabu. Zastosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamid jest ograniczone do przypadków opornych na leczenie ze względu na brak wystarczających dowodów skuteczności oraz ciężkie działania niepożądane. • U pacjentów z utrzymującymi się nasilonymi objawami, niemożnością wykonywania codziennych czynności lub istotnymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia pirydostygminą, prednizonem i niesteroidowymi immunosupresantami, zaleca się zastosowanie efgartigimodu alfa lub rawulizumabu. <u>Leczenie efgartigimodem alfa lub rawulizumabem</u> • Efgartigimod alfa lub rawulizumab są zalecane u pacjentów z utrzymującymi się, istotnie upośledzającymi funkcjonowanie objawami, uniemożliwiającymi wykonywanie codziennych czynności lub u których występują znaczące działania niepożądane ograniczające leczenie pirydostygminą, prednizonem oraz jednym niesteroidowym lekiem immunosupresyjnym. • W przypadkach wymagających szybkiej odpowiedzi (gMG III–IV) lub gdy immunosupresja nie jest odpowiednia (np. nowotwór, choroby nerek lub wątroby), można rozważyć zastosowanie rawulizumabu lub efgartigimodu alfa w skojarzeniu z prednizonem jako pierwszej opcji leczenia wraz z prednizonem jako leczenie pierwszego wyboru (Zalecenie ekspertów, nieujęte w oficjalnej ChPL). • Podobnie jak w przypadku efgartigimodu, w wybranych sytuacjach (gMG III–IV lub przeciwwskazania do immunosupresji) można rozważyć rawulizumab z prednizonem jako leczenie pierwszego wyboru (Zalecenie ekspertów, poza wskazaniami rejestracyjnymi). • Po uzyskaniu kontroli objawów zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki pirydostygminy aż do jej odstawienia, następnie zmniejszanie dawki prednizonu, ocenę możliwości odstawienia leków immunosupresyjnych, przy jednoczesnym utrzymaniu stabilnego leczenia efgartigimodem alfa lub rawulizumabem. <u>Leczenie rawulizumabem:</u> • Jako dodatek do standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG AChR+ • Pacjenci powinni zostać zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem. Jeśli rawulizumab musi zostać podany wcześniej, należy zastosować odpowiednią profilaktykę antybiotykową do 2 tygodni po szczepieniu. Rawulizumab należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. • Dawkowanie: zalecany schemat dawkowania obejmuje dawkę nasycającą, a następnie dawkę podtrzymującą, podawaną we wlewie dożylnym • Monitorowanie: Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wczesnych objawów zakażenia i sepsy meningokokowej. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie odpowiednimi antybiotykami. <u>Leczenie opornej postaci gMG AChR+</u> • Pacjentów, którzy nie reagują na terapię lub pozostają objawowi mimo leczenia kortykosteroidami oraz co najmniej dwoma lekami immunosupresyjnymi i/lub występują u nich ciężkie działania niepożądane związane z immunosupresją należy zastosować efgartigimod alfa lub rawulizumab przed rozważeniem kolejnych opcji terapeutycznych. • Alternatywami terapeutycznymi dla pacjentów opornych na leczenie są rytuksymab lub cyklofosfamid. Cyklofosfamid powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów ultra-opornych ze względu na poważne działania niepożądane. <u>Monitorowanie i obserwacja</u> • Zaleca się monitorowanie skuteczności leczenia za pomocą skali MG-ADL podczas wizyt kontrolnych pacjentów. Częstotliwość wizyt kontrolnych powinna być indywidualna i dostosowana do ciężkości choroby oraz ocenianych interwencji terapeutycznych (zwykle co 2–6 m-c u pacjentów z łagodniejszą postacią gMG (MGFA klasy II) i co 1-3 m-c u pacjentów z cięższą postacią (MGFA klasy III–IV)). Dodatkowo zaleca się przeprowadzanie skal QMG i MGC co najmniej raz w roku w celu uzupełnienia skali MG-ADL <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
<u>Konsensus ekspertów</u> AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zespołów miastennicznych <u>Wysoce aktywną uogólnioną miastenię gravis (MG) (w tym „oporną na leczenie MG”) można zdefiniować jako:</u> • umiarkowany/wysoki stopień MGFA (≥ MGFA IIb) i/lub co najmniej dwa nawracające ciężkie zaostżenia/przełomy miastenniczne wymagające interwencji terapeutycznej (IVIG, PE, IA) w ciągu roku od rozpoznania, pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego; lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Fachgesellschaften) 2024 Niemcy <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Universitätsklinikum Münster	- utrzymujące się, istotne objawy ($\geq$ MGFA IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu ostatniego roku kalendarzowego, pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego; lub - utrzymujące się, istotne objawy, nawet o łagodnym/umiarkowanym przebiegu ($\geq$ MGFA IIa), przez ponad dwa lata, pomimo odpowiedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby i objawowego Terapia powinna być prowadzona z uwzględnieniem wieku pacjenta, stanu chorobowego grasicy, statusu przeciwciał (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni oraz seronegatywna MG) oraz aktywności choroby (silny konsensus). Intensyfikacja terapii Leczenie objawowe (wysokiej aktywności) na leczenie MG, powinno być uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby: - W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab¹, rawulizumab¹, zilukoplan¹) lub modulatory FcRn (efgartigimod^{2,3}, rozanoliksyzumab^{2,4}) z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). - W przypadku MG ze statusem LRP4-Ab-dodatnim⁵ lub seronegatywnym⁵ można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). - W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego⁶ lub seronegatywnego⁶, zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie $\pm$ tymektomia można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby (silny konsensus). Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza (silny konsensus). ¹ Eculizumab jest zatwierdzony wyłącznie w leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporażnej AChR+, natomiast rawulizumab i zilukoplan są zatwierdzone jako terapie dodatkowe do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG AChR+. ² Efgartigimod i rozanoliksyzumab nie są zarejestrowane w Szwajcarii. ³ Efgartigimod został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG AChR Ab+. ⁴ Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG z dodatnim wynikiem AChR-Ab i MuSK-Ab. ⁵ Eculizumab, rawulizumab, zilukoplan, efgartigimod i rozanoliksyzumab są stosowane poza wskazaniami w przypadku statusu LRP4 Ab-dodatniego lub seronegatywnego. ⁶ Rytuksymab jest stosowany poza wskazaniem w leczeniu miastonii przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego. <i>Sila konsensusu (Konsensstärke)</i> Silny konsensus (starker Konsens) – bardzo wysoki poziom zgodności ekspertów; $\geq 95\%$ głosów za. Konsensus (Konsens) – wysoka zgodność; 75–95% głosów za. Zgoda większościowa (mehrheitliche Zustimmung); Eksperti nie są w pełni zgodni; zalecenie przyjęte głosami większości; 50–75% głosów za. Brak zgody (keine Mehrheit); brak możliwości przyjęcia rekomendacji; <50% głosów za.
<u>Konsensus ekspertów</u> PNS 2026 Portugalia <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytczne dotyczące diagnostyki i leczenia MG <u>Rytuksymab</u> - Miastenia z przeciwciałami anty-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 plazmaferezę. W tym kontekście stężenia IgG powinny być zbliżone do wartości prawidłowych przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem. <u>Antagoniści receptora FcRn oraz inhibitory dopełniacza C5</u> - Inhibitory czynnika C5 układu dopełniacza (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przede wszystkim w sytuacjach klinicznych wymagających wysokiej skuteczności terapii oraz szybkiej poprawy stanu klinicznego. - Stosowanie tych leków jest zalecane – preferencyjnie jako terapia pomostowa (ang. <i>bridging therapy</i>) – w następujących wskazaniach:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa), bez istotnej poprawy klinicznej (tj. ≥ 2-punktowej redukcji w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktowej redukcji w skali MG Composite) po co najmniej dwóch cyklach leczenia rytuksymabem, niezależnie od wcześniej stosowanych terapii; - o u pacjentów z umiarkowaną MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po leczeniu kortykosteroidami stosowanymi w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas; - o u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po jednym cyklu rytuksymabu, w przypadku odmowy leczenia kortykosteroidami lub braku adherencji do terapii steroidowej; - o u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), u których dochodzi do nawrotu objawów podczas redukcji dawki prednizolonu do $\leq 7,5$ mg/dobę, mimo odpowiednich prób leczenia dwoma tradycyjnymi niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSI); - o u pacjentów w przełomie miastennicznym (MGFA V), w przypadku niepowodzenia odłączenia od wentylacji mechanicznej oraz usunięcia zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii, po: - początkowym leczeniu jednym z tradycyjnych, szybko działających terapii immunomodulujących (IVIg lub plazmafereza), - następczym zastosowaniu alternatywnej szybko działającej terapii, wcześniej niestosowanej (wykonanej 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia początkowego), - oraz jednoczesnym stosowaniu prednizolonu doustnie w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez co najmniej 4 tygodnie (równoległe z IVIg i/lub plazmaferezą). <i>Wybór leku</i> • Inhibitory C5 mogą być stosowane wyłącznie w uogólnionej MG z obecnością przeciwciał anti-AChR. • Na podstawie dostępnych danych aFcRn i C5i uznaje się za porównywalnie skuteczne w MG anti-AChR-dodatnie; profil bezpieczeństwa oraz schemat dawkowania powinny determinować wybór między tymi grupami leków. • W grupie inhibitorów C5, ze względu na korzystniejszy schemat dawkowania, rawulizumab powinien być preferowany wobec eculizumabu. Zilukoplan może stanowić odpowiednią alternatywę w wybranych przypadkach, zależnie od preferencji pacjenta i profilu współpracy. <i>Czas trwania leczenia</i> • Inhibitory C5 (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przejściowo, najlepiej jako terapia pomostowa, do czasu wystąpienia oczekiwanego efektu terapeutycznego tradycyjnego niesteroidowego leku immunosupresyjnego (NSI) stosowanego jednocześnie. • Jeżeli jednak uzyskano istotną poprawę kliniczną (tj. ≥ 2-punktową redukcję w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktową redukcję w skali MG Composite) podczas stosowania C5i lub aFcRn, a korzyść ta uległa utracie po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku, leczenie należy wznowić, jednocześnie rozważając modyfikację dawki lub zmianę stosowanego NSI. • W przypadku redukcji dawki C5i zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki i częstości podawania aż do całkowitego odstawienia, po uzyskaniu maksymalnej trwałej korzyści klinicznej oraz gdy można oczekiwać, że efekt współstosowanego NSI jest już w pełni rozwinięty, zgodnie z wiedzą na temat czasu do wystąpienia działania poszczególnych NSI. <i>Profilaktyka</i> • Leczenie inhibitorami C5 wiąże się z wysokim ryzykiem zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w szczególności <i>Neisseria meningitidis</i>. Z tego powodu szczepienia ochronne oraz określone środki profilaktyczne są obowiązkowe. • Antagoniści receptora FcRn nie wymagają wcześniejszych ani regularnych badań laboratoryjnych ani specyficznych szczepień. <i>Siła konsensusu:</i> • Każde zalecenie było przygotowywane przez co najmniej dwóch ekspertów i podlegało indywidualnej, anonimowej ocenie pozostałych członków grupy z wykorzystaniem dziewięciopunktowej skali zasadności (1-9). • 7-9 punktów: zalecenie odpowiednie (rekomendowane zastosowanie) <i>Korzyści jednoznacznie przeważają nad ryzykiem. Interwencja powinna być stosowana u odpowiednich pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej, o ile nie występują indywidualne przeciwwskazania.</i> • 4-6 punktów: zasadność niepewna (rozważenie indywidualne) <i>Bilans korzyści i ryzyka jest niejednoznaczny lub dane naukowe są ograniczone. Interwencja może być rozważona indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej, preferencji pacjenta i dostępnych alternatyw.</i> • 1-3 punkty: zalecenie nieodpowiednie (niestosować rutynowo) <i>Ryzyko przewyższa potencjalne korzyści. Interwencja nie powinna być stosowana, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Konsensus ekspertów</u> De Bleecker 2024 Belgia <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Argenx, Janssen Pharmaceutica, UCB	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku uogólnionej miastonii w Belgii Strategie leczenia MG <u>Leczenie zaawansowane/uzupełniające</u> 15-20% pacjentów posiada chorobę oporną - wybór odpowiedniego leku zależy częściowo od obecności konkretnych przeciwciał inhibitory dopełniacza C5 (np. ekulizumab) - inhibitory FcRn (np. efgartigimod alfa) - terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (np. rytuksymab) <u>AChR+</u> Jeżeli objawy choroby u chorych z AChR+ nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorami dopełniacza C5 (np. ekulizumab). W sekcji „Perspektywy na przyszłość” autorzy wskazują, że pojawiają się nowe, obiecujące metody leczenia, w tym inhibitory dopełniacza C5. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
<u>Konsensus ekspertów</u> Fionda 2026 Włochy <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia miastonii gravis <u>Stosowanie rytuksymabu (RTX) w gMG</u> - W AChR-Ab+ gMG: RTX jest opcją pozarejestryjną (off-label) we wczesnych stadiach choroby; RTX można również rozważyć u pacjentów nieodpowiadających na leczenie i/lub z chorobą oporną. (Zgadzam się/Zdecydowanie się zgadzam – 100%) <u>Stosowanie inhibitorów dopełniacza w gMG</u> - Stosowanie inhibitorów końcowego etapu układu dopełniacza jest ograniczone do AChR-Ab+ gMG i zgodnie z warunkami rejestracyjnymi leki te są wskazane jako terapia dodana do konwencjonalnego leczenia immunosupresyjnego. (Zdecydowanie się zgadzam – 100%) - W niekontrolowanych badaniach i opisach przypadków wykazano skuteczność inhibitorów dopełniacza w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii oraz przełomów miastenicznych. Ich zastosowanie jest uzasadnione u pacjentów nieodpowiadających na standardowe terapie ratunkowe (IVIg i PLEX) lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. (Zgadzam się / Zdecydowanie się zgadzam – 100%) - Stosowanie inhibitorów dopełniacza można uzasadnić u pacjentów z AChR-Ab+ gMG, u których dochodzi do pogorszenia choroby podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, biorąc pod uwagę dużą ciężkość choroby i zwiększone ryzyko śmiertelności w tej sytuacji. (Zgadzam się / Zdecydowanie się zgadzam – 100%) - W warunkach rejestracyjnych nie określono wskazań dotyczących czasu trwania leczenia. Należy opracować strategię leczenia przerywanego w oparciu o dane z literatury, doświadczenia z praktyki klinicznej (real-world) oraz – jeśli to możliwe – wielośrodkowe badania prospektywne i randomizowane. (Nie zgadzam się – 6%, Zgadzam się / Zdecydowanie się zgadzam – 94%) <u>Zalecenia dotyczące profilaktyki (wybrane)</u> - Pacjenci otrzymujący inhibitory dopełniacza muszą być zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (zgodnie z zaleceniami AIFA). Dodatkowo zaleca się szczepienia przeciwko innym bakteriom otoczkowym (np. pneumokokom, <i>Haemophilus</i>). Szczepienie osób z otoczenia pacjenta może również zmniejszyć ryzyko infekcji u chorych leczonych inhibitorami dopełniacza. (Zgadzam się/Zdecydowanie się zgadzam – 100%) - Profilaktyka zakażeń meningokokowych z użyciem penicyliny, amoksycyliny, ryfampicyny lub ceftriaksonu musi być stosowana od początku terapii inhibitorami dopełniacza do 15 dni po szczepieniu i jest szczególnie zalecana do czasu podania drugiej dawki czterowalentnej szczepionki przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>. U pacjentów nieszczepionych profilaktykę antybiotykową należy kontynuować przez cały okres leczenia inhibitorami dopełniacza. (Zgadzam się/Zdecydowanie się zgadzam – 100%) <i>Siła konsensusu:</i> W celu określenia poziomu konsensusu dla każdego stwierdzenia zastosowano ustrukturyzowany system głosowania. Ocena stopnia zgodności odbywała się w pięciostopniowej skali: zdecydowanie się zgadzam (5), zgadzam się, neutralnie, nie zgadzam się oraz zdecydowanie się nie zgadzam (1). Konsensus definiowano jako 100% zgodności (obejmującej odpowiedzi „zgadzam się” oraz „zdecydowanie się zgadzam”) bez dodatkowych uwag ze strony uczestników panelu.
<u>Konsensus ekspertów</u> Gilhus 2024 Kraje nordyckie: (Dania, Norwegia, Szwecja, Finlandia i Islandia) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili	Uogólniona miastenia z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino: wskazówki dotyczące leczenia <u>Leczenie immunosupresyjne</u> Rytuksymab - rytuksymab należy rozważyć jako lek immunosupresyjny pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą jako alternatywa dla sterydów i azatiopryny, - podanie rytuksymabu należy rozważyć u chorych opornych na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w przypadku nowo występującej choroby,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Danish Muscular Dystrophy Organization	Inhibitory dopełniacza (m.in. rawulizumab) i antagoniści FcRn • stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia oraz zasad refundacji, • z uwagi na wysokie koszty leków inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane tylko w przypadku trudnych w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie reagują na standardowe leczenie immunosupresyjne, • inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn działają szybko, mają udowodnione działanie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z selektywnym wpływem na układ odpornościowy. Jeżeli koszty na to pozwalają i są akceptowalne, powinny być zalecane jako alternatywne leczenie drugiej linii, • inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostrzeniach miastonii i przełomach miastenicznych. Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholin (ang. acetylcholine receptor); AChR-Ab, przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); AChR-MG, miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis*); AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; AZA, azatiopryna; BiPAP, dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *Bilevel Positive Airway Pressure*); EMA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FcRn, noworodkowy receptor Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); FDA, Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); GKS, glikokortykosteroidy; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); HBV, wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV, wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV, ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); IgG, immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*); IS, immunosupresyjne; IVIG, immunoglobulina ludzka podawana dożylnie; jMG, młodzieńcza miastenia (niem. *juvenilen myasthenia gravis*); LRP4, białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*); MG, miastenia (ang. *myasthenia gravis*), MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MuSK, mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*; MMF, mykofenolan mofetylu (ang. *mycophenolate mofetil*); MuSK-MG, miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (ang. *muscle-specific tyrosine kinase - myasthenia gravis*); NHS, Narodowy System Opieki Zdrowotnej (ang. *National Healthcare System*); NIV, wentylacja nieinwazyjna (ang. *noninvasive ventilation*); NSI, niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. *nonsteroidal immunosuppressants*); oMG, uogólniona miastenia oczna (ang. *ocular myasthenia gravis*); PE, plazmafereza; PLEX, wymiana osocza (ang. *plasma exchange*); PM, przełom miasteniczny; QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RTX, rytuksymab; TPE, terapeutyczna wymiana osocza (ang. *therapeutic plasma exchange*); WZW, wirusowe zapalenie wątroby; zPM, zagrażający przełom miasteniczny.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w rozdz. 2.7.1.1 i rozdz. 2.7.1.2 oraz w załączniku 9.5 w APD wnioskodawcy.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
SoC w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydozyny), glikokortykosteroidy (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)	TAK	„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 (...) jest zastosowanie (kontynuowanie) terapii standardowej (...). Powyższy wybór SoC jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna powszechna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).” (str. 70-71 APD)	Zdaniem Analityków dobór komparatorów jest niepełny.

Wykaz skrótów: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; SoC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wskazał jedynie SoC w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy, niesteroidowe terapie immunosupresyjne oraz w przypadku pogorszenia leczenie ratunkowe. Zdaniem Analityków Agencji we wnioskowanej populacji możliwy jest także do zastosowania rytuksymab.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Fionda 2026, Gilhus 2024) oraz zapisami PL B.157 możliwe jest zastosowanie rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dr hab. n. med. Elżbiety Klimiec-Moskal, zawartą w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.6.2024 dotyczącym rytyksymabu (AOTMiT RTX) „terapia rytyksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK. W pozostałych grupach pacjentów (z przeciwciałami anty-AChR lub seronegatywnych) terapia ta jest kierowana do osób z agresywnym przebiegiem choroby. Pacjenci z chorobą łagodną i umiarkowaną mogą osiągnąć kontrolę objawów za pomocą leczenia objawowego, sterydów i/lub niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Nie wymagają terapii rytyksymabem.”

Uwzględnienie rytyksymabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ: „(...) Zdaniem NFZ populacja wnioskowana wydaje się częściowo pokrywać z populacją objętą leczeniem rytyksymabem w programie. (...) Aktualnie leczenie w programie B.157 składa się z trzech terapii: rytyksymabu, efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu. Każdy z tych leków posiada indywidualne szczegółowe kryteria kwalifikacji. Najbardziej zbliżone do wnioskowanego wskazania wydają się kryteria włączenia do terapii rytyksymabem, które również obejmują chorych z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin i wysoką aktywnością choroby pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego.”

W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, zasadnym jest uwzględnienie rytyksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku.

Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytyksymabu jako komparatora na etapie wezwania do uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytyksymabu jako komparatora. W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazuje, że „Rytyksymab (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 odmiennej populacji (szerszej, obejmującej m.in. chorych MuSK-dodatnich, LRP4-dodatnich oraz seronegatywnych) oraz na innym etapie postępowania, podczas gdy rawulizumab jest dedykowany pacjentom AChR-dodatnim z wysoką aktywnością choroby, po nieskuteczności wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego oraz po epizodach wymagających terapii ratunkowej. 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. (...) Na chwilę obecną (maj 2026) w ramach programu lekowego B.157 finansowane są trzy substancje czynne: efgartigimod alfa (Vyvgart), rawulizumab (Ultomiris) oraz rytyksymab. 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 niesteroidowej 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, rytyksymab 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 rytyksymab nie jest populacją tożsamą z populacją wnioskowaną dla RAV.”

Dane pozyskane z CeZ wskazują, że w 2025 r. struktura leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.157 wynosiła odpowiednio: 54% – rytyksymab, 28% – efgartigimod oraz 18% – rawulizumab. Należy zaznaczyć, że u 85% pacjentów wykrywa się przeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetylocholin (MG seropozytywna), natomiast u około 10–15% pozostałych obecne są przeciwciała przeciw kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK-MG).

W Aktualnym programie lekowym B.157 brak jest jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy)/ przełomu miastenicznego w przypadku szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii rytyksymabem tj.

- u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,
- utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego;

Według danych CeZ w latach 2024-2026 u 38 pacjentów zastosowano plazmaferezę lub leczenie immunoglobulinami na mniej niż rok przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem w programie lekowym, natomiast u 65 pacjentów zastosowano plazmaferezę lub leczenie immunoglobulinami ogółem przed rozpoczęciem leczenia rytusymabem w PL B.157.

Pacjenci, którzy doświadczali przełomów/zaostreń i mieli stosowaną terapię ratunkową byli leczeni w ramach programu lekowego B.157, pomimo braku jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej.

Zgodnie z 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. rytuksymab, w leczeniu miastonii gravis, jest finansowany wyłącznie w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”.

Rytuksymab nie stanowi elementu standardowej terapii pierwszej linii w leczeniu miastonii. Jego zastosowanie dotyczy pacjentów z uogólnioną postacią choroby o dużej aktywności, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie standardowe. Aby pacjent mógł otrzymać rytuksymab w ramach programu lekowego B.157, musi spełniać określone kryteria kwalifikacji, wynikające z opisu programu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego deklarowanym przez wnioskodawcę jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w terapii dodanej u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR) z wynikiem MG-ADL ≥ 5 pkt., u których stwierdzono wysoką aktywność choroby:

- w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego – tj. osoby chorujące aktywnie od początku (zgodnie z pkt. 2 lit. a)
- utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, przez co najmniej 2 poprzednie lata tj. pacjenci długo chorujący w złym stanie klinicznym (zgodnie z punktem 2 lit. c)

Kryteria selekcji badań dla rawulizumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 1.4. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy – przeszukanie dla interwencji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja[†]	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR) z wynikiem MG-ADL ≥ 5 pkt., u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym. Szczegółową definicję populacji docelowej [#] przyjęto zgodnie z proponowanym programem lekowym B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Ocena skuteczności rawulizumabu opiera się na badaniach pierwotnych, które obejmują szerszą populację niż obecnie wnioskowana, tj. mieszczącą zarówno subpopulację, u której oceniany lek jest już refundowany jak i subpopulację ocenianą. Dostępne dane nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla obecnie ocenianej subpopulacji.
Interwencja	Produkt leczniczy Ultomiris (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL. Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowania określony w oparciu o masę ciała pacjenta).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC) i/lub placebo (PLC).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Wytczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, Fionda 2026, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie rytukysmabu jako

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			komparatora we wnioskowanej populacji Wybór placebo jako komparatora jest niezasadny. W ramach PL B.157 pacjenci mają zapewniony dostęp do leczenia rytuksymabem (w terapii dodanej do SoC).
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> (MG-ADL)*, - Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> (QMG)*, - Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: - Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 3 pkt. wg MG-ADL, - Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 5 pkt. wg QMG. - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL, QMG, - Ocena jakości życia (wg MG-QoL-15r, Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L), - Pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>clinical deterioration</i>), - Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego). Bezpieczeństwo: - Zgony; - Utraty pacjentów z badania/ leczenia; - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia); - Zdarzenia niepożądane wg CTCAE; - Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	Analiza główna: - Randomizowane badania kontrolowane (RCT) Przegląd badań wtórnych: - Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji Długoterminowa efektywność kliniczna: - Długoterminowa efektywność kliniczna RAV+SoC na podstawie fazy przedłużonej badania RCT włączonego do analizy głównej Dodatkowa analiza efektywności praktycznej: - Prospektywne, retrospektywne badania obserwacyjne, badania kohortowe (w tym opisy serii przypadków)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	-
Inne kryteria	- Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań[†]	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-

[†] Niniejsza populacja dotyczy rozszerzenia aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu w podgrupach pacjentów, które nie są obecnie objęte refundacją tj. osoby z aktywną postacią miastonii od momentu rozpoznania oraz pacjenci długo chorujący w złym stanie klinicznym (punkt 2 lit. a i c szczegółowych kryteriów kwalifikacji w proponowanym programie lekowym).

[#] W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania rawulizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączane będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana.

^{*} Średnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej.

[†] W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; PLC, placebo; QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RAV, rawulizumab; RCT, badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*); SoC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie RCT fazy III CHAMPION MG (NCT03920293, ALXN1210-MG-306), w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną RAV jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAV+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+ (publikacja główna: Vu 2022, analiza post-hoc: Howard 2024, publikacja Vu 2023 w zakresie oceny immunogenności, raport EMA 2022, materiały konferencyjne [Bril 2023, Muppidi 2023], dane nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę [Data on file: 1, 2, 3]);
- badanie CHAMPION OLE (faza extension trwająca do 4 lat) oceniające długoterminową efektywność kliniczną rawulizumabu stosowanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC) u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+, którzy ukończyli leczenie w randomizowanym badaniu III fazy CHAMPION MG (Meisel 2023, Habib 2024, Vu 2025);
- sześć przeglądów systematycznych (Sacca 2023, Chen 2023, Ma 2024, Zhong 2024, Sabet 2026, Filippakopoulou 2025); oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu miastonii uogólnionej;
- pięć badań obserwacyjnych: dwa badania prospektywne (Stascheit 2025, rejestr SPOTLIGHT [Howard 2025, Uzawa 2025, Narayanaswami 2025a, Narayanaswami 2025b, Tandan 2025, Keller 2024]) oraz trzy badania retrospektywne (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025);
- 1 opis serii przypadków (Vilciu 2025).

Dodatkowo włączono:

- Retrospektywne badanie farmakowigilancji Wang 2025, w którym przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu miastonii (ekulizumab, rawulizumab, zilucoplan, efgartigimod, rozanoliksyzumab) na podstawie bazy danych FAERS;
- Informacje na temat bezpieczeństwa z ChPL Ultomiris, URPL, EMA, FDA, WHO-UMC, MHRA (w tym bazy danych: EudraVigilance, FAERS, VigiAccess).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Ultomiris, rawulizumab) i wnioskowanego wskazania tj. uogólniona miastonia (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.06.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji spełniających kryteria włączenia.

Należy podkreślić, że badania CHAMPION MG i CHAMPION OLE są badaniami, które zostały włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy w związku z wnioskiem dotyczącym objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0) w 2024 roku⁴, tj. dla populacji, dla której oceniany lek jest już refundowany. Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu również w dwóch subpopulacjach, które nie są obecnie objęte leczeniem. W konsekwencji ocena skuteczności rawulizumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach opiera się na tych samych badaniach pierwotnych, które obejmują szerszą populację niż obecnie wnioskowana, tj. mieszczącą zarówno subpopulację, u której oceniany lek jest już refundowany jak i subpopulację ocenianą. Dostępne dane nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla obecnie ocenianej subpopulacji.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania CHAMPION MG oraz CHAMPION OLE.

⁴ Nr BIP 73/2024. AWA nr OT.423.1.31.2024.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CHAMPION MG - Vu 2022 (publikacja główna) - Vu 2023 (ocena immunogenności) - Horward 2024 (analiza post-hoc) - EMA 2022 - NCT03920293 - Bril 2023 (abstrakt konferencyjny) - Muppidi 2023 (abstrakt konferencyjny) - Data on file 1, 2, 3 (dane otrzymane od Zleceńodawcy) CHAMPION OLE - Meisel 2023 - Habib 2024 - Vu 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals Inc., (od 21.07.2021 r. jest częścią AstraZeneca pod nazwą Alexion, AstraZeneca Rare Disease)	Badanie: wieloośrodkowe (85 ośrodków w 13 krajach), prospektywne, randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepione, w układzie grup równoległych, Hipoteza: superiority, w celu udowodnienia przewagi leczenia RAV w porównaniu do PLC pod względem zmiany MG-ADL Okres obserwacji: 26 tyg. w badaniu CHAMPION MG. Następnie pacjenci mogli przejść do badania CHAMPION OLE, podczas którego wszyscy otrzymywali RAV do 4 lat.	CHAMPION MG <u>Interwencja:</u> RAV+SoC (N=86) <u>Komparator:</u> PLC+SoC (N=89) CHAMPION OLE <u>Interwencja:</u> RAV+SoC→RAV+SoC (N=78) <u>Komparator:</u> PLC+SoC→RAV+SoC (N=83)	Kryteria włączenia: - Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi w momencie podpisywania świadomej zgody na udział w badaniu. - Zdiagnozowana miastenia (MG) co najmniej 6 msc (180 dni) przed datą wizyty przesiewowej, co zostało potwierdzone przez specyficzne kryteria protokołu badania (patrz poniżej). - Rozpoznanie MG na podstawie następujących badań: - Dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), potwierdzony podczas badania przesiewowego, oraz - Jedno z poniższych: - Nieprawidłowy wynik badania transmisji nerwowo-mięśniowej w wywiadzie, wykazany w badaniu elektromiograficznym pojedynczych włókien elektromiografii lub powtarzalnej stymulacji nerwów; - Pozytywny wynik testu antycholinesterazowego w wywiadzie (np. test z chlorkiem edrofonium), lub - Pacjent wykazał poprawę w zakresie objawów MG podczas przyjmowania doustnych inhibitorów cholinesterazy według oceny lekarza prowadzącego. - Klasyfikacja kliniczna wg skali MGFA klasy II – IV podczas badania przesiewowego. - Całkowita liczba punktów w skali oceny czynności dnia codziennego w miastonii MG-ADL wynosząca ≥ 6 pkt. podczas badania przesiewowego oraz randomizacji (dzień 1). - Pacjenci otrzymujący leczenie którymkolwiek z poniższych leków, mogli kontynuować terapię pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki przed datą wizyty przesiewowej, w okresach czasu określonych poniżej: - Azatiopryna: leczenie azatiopryną przez 6 msc (180 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 2 msc (60 dni);	Skuteczność <u>Pierwszorzędowe:</u> - Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia. <u>Drugorzędowe:</u> - Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii wg QMG wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.; - Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.); - Odpowiedź kliniczna wg QMG (poprawa o ≥ 5 pkt.); - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (poprawa o: ≥ 2 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt.); - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. odpowiedź); - Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL 15r); - Ocena objawów neurologicznych (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>); - Pogorszenie stanu klinicznego (ogółem, przełom miasteniczny, istotne pogorszenie stanu zdrowia); - Zastosowanie leczenia ratunkowego; - Zastosowanie terapii immunosupresyjnej; - Ocena immunogenności.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Terapie immunosupresyjne (IST) tj. mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus lub cyklofosfamid: terapia z zastosowaniem IST przez 3 msc (90 dni) lub dłużej; stabilna dawka przez co najmniej 1 msc (30 dni); - Glukokortykosteroidy doustne: stabilna dawka przez co najmniej 4 tyg. (28 dni); - Inhibitor cholinesterazy: stabilna dawka podczas wizyty przesiewowej przez co najmniej 2 tyg. (14 dni). - W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i>, konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie badanym lekiem, w okresie krótszym niż 2 tyg. po otrzymaniu szczepionki meningokokowej, musieli otrzymać odpowiednie leczenie profilaktyczne (tj. terapia antybiotykami do 2 tyg. po szczepieniu). - Masa ciała 40 kg lub więcej w czasie badania przesiewowego. - Pacjenci w wieku rozrodczym oraz pacjenci z partnerkami w wieku rozrodczym muszą przestrzegać określonych w protokole zaleceń dotyczących antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży podczas leczenia i przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku badanego. - Zdolność do podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, w tym compliance z wymaganiami i ograniczeniami wymienionych w formularzu świadomej zgody i w protokole badania. Kryteria wykluczenia: - Jakikolwiek aktywny lub nieleczone grasiczak. Rak grasicy lub nowotwór złośliwy grasicy w wywiadzie, o ile nie został uznany za wyleczony poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii oraz brak oznak nawrotu choroby przez 5 lat lub dłużej przed badaniem przesiewowym. - Tymektomia w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. - Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku w wywiadzie, w tym nadwrażliwość na białka pochodzenia mysiego. - Zakażenie <i>N. meningitidis</i> w wywiadzie.	<u>Dodatkowe:</u> - ocena stanu klinicznego wg skali MGC; - ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L; - ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. <i>post interventional status</i>; MGFA-PIS). Bezpieczeństwo: - Zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia; - Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): ogółem, związane z leczeniem, poszczególne SAEs (w tym zgony); - Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE; - Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; - Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (TEAE); - Utrata pacjentów z badania; - Hospitalizacja związana z miastenią oraz niezwiązana z miastenią.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (potwierdzone obecnością miana przeciwciał HIV-1 lub HIV-2). - Znany stan medyczny lub psychologiczny lub czynnik ryzyka, który w opinii badacza, może przeszkadzać w pełnym udziale pacjenta w badaniu, stwarzać dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zakłócić ocenę pacjenta lub wyników badania. - Hospitalizacja przez 24 godziny lub dłużej, z jakiegokolwiek powodu, w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed badaniem przesiewowym. - Cechy kliniczne, które w opinii badacza są zgodne z kryzysem MG / zaostrzeniem lub pogorszenie stanu klinicznego, w czasie wizyty przesiewowej lub w dowolnym momencie przed randomizacją. - Pacjentki, które planują zajść w ciążę, są obecnie w ciąży lub karmią piersią. - Pacjentki, które mają dodatni wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego lub w 1. dniu badania. - Stosowanie następujących terapii w okresie określonym poniżej: - Immunoglobulina dożylna w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1); - Stosowanie wymiany osocza w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (Dzień 1); - Stosowanie rytuksymabu w ciągu 6 miesięcy (180 dni) przed badaniem przesiewowym; - Pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorami dopełniacza (np. ekulizumab)	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdz. 3. AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdz. 2. AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało

przeprowadzone dnia 15.06.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Ocenę wiarygodności badania RCT (CHAMPION MG) Wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *Risk of Bias version 2*, RoB2) zaproponowaną przez Cochrane Collaboration oraz publikację Sterne 2019. Dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu: średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia. Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianego punktu końcowego w badaniu CHAMPION MG jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań jednoramiennych (Katyal 2024, Rossini 2025, Vilciu 2025) za pomocą formularza NICE. Badania Katyal 2024 i Rossini 2025 otrzymały 6/8 punktów, natomiast badanie Vilciu 2025 uzyskało 4/8 punktów.

Wnioskodawca ocenił jakość badań kohortowych (Huntemann 2025, Stascheit 2025, rejestr SPOTLIGHT) za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Najwyższą ilość punktów uzyskało badanie Huntemann 2025 (8/9), a najniższą ilość punktów (5/9) uzyskało badanie Stascheit 2025, rejestr SPOTLIGHT został oceniony na 7/9 punktów.

Wnioskodawca ocenił jakość przeglądów systematycznych (Sacca 2023, Chen 2023, Ma 2024, Zhong 2024) za pomocą narzędzia AMSTAR 2. Tylko pozycja Chen 2023 otrzymała ocenę umiarkowaną, pozostałe trzy przeglądy otrzymały ocenę krytycznie niską.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.8. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia badań wskazane przez Wnioskodawcę

- *Zidentyfikowane dowody dotyczące efektywności klinicznej Ultomirs dotyczą ogólnej populacji pochodzącej z badania CHAMPION MG. Nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających wyniki w podgrupie pacjentów, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby zgodnie z szczegółowymi kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Należy jednak zauważyć, że dane z badania CHAMPION MG dotyczące charakterystyki pacjentów w zakresie stopnia zaawansowania choroby (74% pacjentów z MGFA ≥IIb), jak również zastosowanego wcześniej leczenia, czy przebytych ciężkich zaostrzeń lub przełomów miastennicznych (97% pacjentów była leczona ≥1 lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami IVIg w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem) wskazują, że*

Ograniczenia dotyczące badań zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W protokole badania CHAMPION MG odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako ≥3 punktową poprawę w zakresie skali MG-ADL. Według zaproponowanego projektu PL odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako co najmniej 2-punktowa redukcja całkowitego wyniku w skali MG-ADL.
- w badaniu CHAMPION MG zdecydowana większość chorych według klasyfikacji MGFA znajdowała się w klasach II–III, co oznacza łagodniejsze lub umiarkowane nasilenie objawów. Natomiast w proponowanym programie lekowym dopuszczani są również pacjenci z bardziej zaawansowanym przebiegiem choroby MGFA II–IV.
- w badaniu CHAMPION-MG nie wymagano nieskuteczności wcześniejszej terapii, podczas gdy w proponowanym programie leczenie jest przeznaczone dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na standardową immunosupresję,
- Przeprowadzone analizy sieciowe NMA obarczone są ograniczeniami wynikającymi ze zidentyfikowanych heterogeniczności klinicznych oraz metodologicznych różnic m.in. w charakterystyce populacji, metodyce badań, wielkości próby, definicji punktów końcowych

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników wskazane przez Wnioskodawcę

- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.
- W przypadku danych przedstawionych graficznie (dotyczy głównie parametrów ciągłych) nie zdecydowano się przeprowadzać odczytywania tych danych, jest to postępowanie zasadne biorąc pod uwagę fakt, iż w zdecydowanej większości przypadków autorzy publikacji przedstawili dane pozwalające na wnioskowanie o potencjalnych różnicach w efekcie między interwencjami (wartość p), a odczytywanie danych z wykresu wiąże się z ryzykiem niepewności co do ich dokładności.
- Wyniki (rankingi SUCRA) prezentowane w zidentyfikowanych NMA (Ma 2024, Chen 2024, Sacca 2023) są różne – prezentowane zestawienia SUCRA są odmienne, pomimo podobnej metodyki przeglądów oraz włączanych danych. Można zatem stwierdzić o braku spójności wnioskowania w zakresie pozycjonowania innowacyjnych terapii w leczeniu gMG. Obserwowane heterogeniczności (zróżnicowane populacje, okresy leczenia/ obserwacji/oceny punktów końcowych od np. 43 dni do 52 tyg.) pomiędzy włączanymi badaniami mają wpływ na obserwowane wyniki, a tym samym utrudniają wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań dla rawalizumabu przeprowadzonych w specyficzniej zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) z wynikiem MG-ADL ≥ 5 pkt., u których stwierdzono wysoką aktywność choroby:
 - w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferazy) / przełom miasteniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego – tj. osoby chorujące aktywnie od początku (zgodnie z pkt. 2 lit. a),
 - utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, przez co najmniej 2 poprzednie lata tj. pacjenci długo chorujący w złym stanie klinicznym (zgodnie z punktem 2 lit. c).
- Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wskazał jedynie SoC. Zdaniem Analityków we wnioskowanej populacji możliwy do zastosowania jest rytuksymab. Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksymabu jako komparatora na etapie wezwania do uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystyka skal używanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Wnioskodawcy

MG-ADL – skala ocena czynności dnia codziennego w miastении (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*)

Uwzględnienia 8 obszarów funkcjonowania (mowa, przeżuwanie, polykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powiek). Całkowita liczba punktów w skali wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższe wyniki w skali MG-ADL tym poważniejsze objawy choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*, MID) w tej skali wynosi 2 punkty.

QMG – ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*)

Uwzględnienia 13 obszarów w obrębie oczu, twarzy, objawów opuszkowych, motoryki dużej/całe ciało, osiowej oraz funkcji oddechowych. Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów choroby. Wartość MID w skali QMG wynosi 3 punkty.

MG-QoL 15r – zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*)

Uwzględnienia 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem, możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastonii na jakość życia pacjentów. Zakres możliwych odpowiedzi w ramach każdej z ocenianej domen kwestionariusza zawiera się w zakresie od 0 do 3 pkt Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oznacza poprawę jakości życia.

Neuro-QoL-Zmęczenie – ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (ang. *Neuro-QoL-Fatigue*)

Ocena wpływu różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w tym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 5 pkt., natomiast łączna liczba punktów wynosi od 19 do 95 punktów. Wartość MID nie został zdefiniowany. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia pacjentów.

MGC – skala ocena stanu klinicznego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*)

10-punktowa skala oceniająca m.in. opadanie powiek przy patrzeniu w górę, podwójne widzenie, zamykanie oczu, mowa, żucie, połykanie, oddychanie, zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa, odwodzenie w stawie barkowym oraz zginanie w stawie barkowym. Każda z domen skali oceniana jest w zakresie od 0 do 5 punktów.

EQ-5D-5L – ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*)

Zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*). Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1, gdzie dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Natomiast wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia.

MGFA- ocena statusu choroby w skali Amerykańskiej Fundacji na rzecz Miastonii Gravis (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*)

Objawy miastonii klasyfikowane są według skali MGFA. Szczegółowy podział znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 11. Klasyfikacja miastonii wg MGFA

Klasa	Objawy kliniczne
I	Jakiegolwiek osłabienie mięśni oka; może występować trudność w zamykaniu oka. Siła innych mięśni jest normalna.
II	Łagodne osłabienie mięśni innych niż mięśnie oczu; może też występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu. - IIa: Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, osiowych lub obu naraz. Może w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni gardła i jamy ustnej. - IIb: Przeważnie dotyczy mięśni gardła, krtani lub obu. Może też w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
III	Umiarkowana słabość obejmująca mięśnie inne niż mięśnie oczu; może też występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu. - IIIa: Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, osiowych lub obu naraz. Może w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni gardła i jamy ustnej. - IIIb: Przeważnie dotyczy mięśni gardła, krtani lub obu. Może też w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
IV	Poważne osłabienie dotyczące mięśni innych niż mięśnie oczu; może też występować osłabienie mięśni oczu o dowolnym nasileniu. - IVa: Przeważnie dotyczy mięśni kończyn, osiowych lub obu naraz. Może w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni gardła i jamy ustnej. - IVb: Przeważnie dotyczy mięśni gardła, krtani lub obu. Może też w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.

Klasa	Objawy kliniczne
V	Zdefiniowane jako intubacja, z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem sytuacji, gdy stosuje się ją w rutynowej opiece pooperacyjnej. Użycie sondy do karmienia bez intubacji klasyfikuje pacjenta do klasy IVb.

Źródło: Myasthenia Gravis Foundation of America. MGFA Clinical Classification. <https://myasthenia.org/wp-content/uploads/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf>

MGFA-PIS – ocena statusu choroby w skali MGFA po leczeniu (ang. *post interventional status*)

Narzędzie do oceny wystąpienia poprawy, braku zmian, pogorszenia, zaostrzenia lub zgonu z powodu choroby

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

RAW + SoC vs. PLC + SoC

Wykazano IS różnicę na korzyść RAW + SoC względem PLC + SoC w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany punktacji wg skali MG-ADL [różnica średnich zmian -1,6 (95% CI: -2,6; -0,7)] oraz dwóch drugorzędowych punktów końcowych: zmiany punktacji wg skali QMG [różnica średnich zmian -2,0 (95% CI: -3,2; -0,8)] oraz odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt [OR=3,42 (95% CI: 1,53; 7,64), NNT=6 (95% CI: 4; 15)].

Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie redukcji liczby punktów w skali MG-QoL-15r. Zgodnie z przyjętym testowaniem hierarchicznym z uwagi na to, że nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie dla zmiany całkowitego wyniku wg MG-QoL-15 r, dla dwóch kolejnych punktów końcowych tj. dla zmiany Neuro-QoL-Fatigue oraz odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.) nie określono istotności statystycznej i przedstawiono jedynie nominalne wartości p. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 61-78).

Tabela 13. Skuteczność kliniczna dla porównania RAW+SoC vs. PLC+SoC (CHAMPION MG) – dane ciągle (tj. średnie zmiany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT

Punkt końcowy*	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Średnia zmiana LSM (SE) [^]		RAW+SoC vs. PLC+SoC	
			RAW+SoC (N=86)	PLC+SoC (N=89)	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wartość p
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-3,1 (0,38)	-1,4 (0,37)	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-2,8 (0,46)	-0,8 (0,45)	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
Ocena jakości życia w miastennii ogółem MG-QOL-15r	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-3,3 (0,71)	-1,6 (0,70)	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue – zmęczenie	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-7,0 (1,92)	-4,8 (1,87)	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^{^^}

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

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

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); LSM, średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastennii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); Neuro-QoL-Fatigue, ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza; RAW, rawulizumab; SE, błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC, terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); PLC, placebo.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAW+SoC vs. PLC+SoC (CHAMPION MG) – dane dychotomiczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) dla populacji ITT

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

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; 1 8-punktowa skala oceny czynności dnia codziennego w miastennii MG-ADL; punktacja 0 (w normie) – 24 (bardzo poważny); redukcja punktów oznacza poprawę; 2 Ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastennii QMG oceniająca m.in. funkcje oczu, układu oddechowego i kończyn; punktacja 0 (brak) – 39 (poważny); redukcja punktów oznacza poprawę; ** wartość nominalna p

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. confidence interval); MG-ADL, skala ocena czynności dnia codziennego w miastennii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); n, liczba zdarzeń; NNT, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); OR, iloraz szans (ang. odds ratio); PLC, placebo; RAW, rawulizumab; SoC, terapia standardowa (ang. Standard of Care); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastennii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis).

Długoterminowa ocena skuteczności – wyniki dla fazy przedłużonej RAW + SoC

Długoterminowa skuteczność RAW została oceniona na podstawie badania CHAMPION OLE, będącego przedłużeniem badania CHAMPION MG. Przedstawiono wyniki dla grupy przyjmującej RAW przez cały okres badania (RAW+SoC→RAW+SoC) oraz dla grupy przechodzącej z PLC na RAW w fazie OLE (PLC+SoC→RAW+SoC).

Wstępne wyniki

W 60. tygodniu obserwacji w grupie pacjentów stosujących RAW + SoC przez cały okres badania odnotowano IS redukcję w zakresie wyniku w skali MG-ADL, QMG, MG-QoL-15r oraz Neuro-QoL-Fatigue względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (tj. 26 tyg. próby klinicznej CHAMPION MG) oraz brak IS redukcji wyniku w ww. skalach względem wartości wyjściowej podczas okresu *extension* (tj. 34 tygodnie obserwacji w fazie przedłużonej badania CHAMPION OLE). Przejście z ramienia PLC+SoC na RAW+SoC wiązało się z IS poprawą w zakresie ww. punktów końcowych. Wyniki dla MG-ADL względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla obu grup były istotne klinicznie.

Końcowe wyniki

W 164. tygodniu obserwacji u pacjentów stosujących RAW+SoC przez cały okres badania odnotowano IS redukcję w zakresie wyniku w skali MG-ADL oraz QMG względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP

(tj. 26 tyg. próby klinicznej CHAMPION MG). Nie wykazano IS w zakresie redukcji w ww. skalach względem wartości wyjściowej podczas okresu *extension* (tj. 138 tygodni obserwacji w fazie przedłużonej badania CHAMPION OLE). W grupie pacjentów przechodzących z leczenia PLC+SoC na RAW+SoC odnotowano IS poprawą w zakresie wyników w skali MG-ADL oraz QMG. Wyniki dla MG-ADL względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP dla obu grup były istotne klinicznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 92-116).

Tabela 12. Długoterminowa ocena skuteczności dla porównania RAW+SoC→RAW+SoC vs. PLC+SoC→RAW+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągłe (średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej)

Punkt końcowy	RAW+SoC→RAW+SoC (N=78*)				PLC+SoC→RAW+SoC (N=83)*			
	Średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)**							
	Wyniki wstępne (po 60 tyg.)		Wyniki końcowe (do 164 tyg.)		Wyniki wstępne (do 60 tyg.)		Wyniki końcowe (do 164 tyg.)	
	Względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26. tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26. tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26. tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Względem wartości wyjściowej podczas okresu <i>extension</i> (26. tydzień)
Ocena w skali MG-ADL ogółem [#]	-4,0 (-4,8; -3,1) p<0,0001	-0,3 (-0,9; 0,3) p=0,3095	-4,0 (-5,3; -2,8) p<0,0001	-0,3 (-1,5; 0,8) p=0,5772	-3,3 (-4,3; -2,2) p<0,0001	-1,7 (-2,7; -0,8) p=0,0007	-3,6 (-4,8; -2,3) p<0,0001	-2,1 (-3,3; -0,9) p=0,0005
Ocena w skali QMG ogółem ^{##}	-4,1 (-5,4; -2,9) p<0,0001	-0,9 (-1,9; 0,0) p=0,3095	-4,3 (-6,0; -2,7) p<0,0001	-0,9 (-2,3; 0,6) p=0,2354	-3,8 (-5,1; -2,4) p<0,0001	-3,1 (-4,2; -1,9) p<0,0001	-3,8 (-5,1; -2,4) p<0,0001	-3,0 (-4,6; -1,4) p=0,0003
Ocena w skali MG-QoL-15r ogółem ^{###}	-5,0 (-6,9; -3,1) p<0,0001	-0,8 (-1,8; 0,3) p=0,1562	b.d***	b.d***	-5,4 (-7,3; -3,5) p<0,0001	-3,1 (-4,8; -1,4) p=0,0005	b.d.***	b.d.***
Ocena w skali Neuro-QoL-Fatigue ^{&}	-10,2 (-15,1; -5,3) p<0,0001	-1,5 (-5,0; 1,9) p=0,3831	-	-	-14,0 (-18,6; -9,4) p<0,0001	-8,0 (-12,3; -3,6) p=0,0005	-	-

Uwagi wnioskodawcy: *Obliczono przez autorów badania CHAMPION OLE; **Oszacowano metodą najmniejszych kwadratów (LSM; least squares mean); ***Brak danych liczbowych; wyniki przedstawione jedynie w formie graficznej.

[#]Ocena dotyczyła czynności dnia codziennego w miastonii; ^{##}Ocena dotyczyła nasilenia klinicznych objawów miastonii; ^{###}Ocena dotyczyła jakości życia w miastonii ogółem; [§]Ocena dotyczyła objawów neurologicznych.

Wykaz skrótów: b.d., brak danych; CI, przedział ufności (ang. confidence interval); MG-ADL, skala ocena czynności dnia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MG-QoL-15r, zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (ang. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale); N, Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych); Neuro-QoL-Fatigue, ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych wg kwestionariusza (ang. Neuro-QoL-Fatigue); PLC, placebo; RAW, rawulizumab; RCP, randomizowany okres badania (ang. randomized clinical period); SoC, terapia standardowa (ang. Standard of Care); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis).

Opracowania wtórne

Odnotowano IS w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL, QMG. (Sacca 2023, Chen 2023, Filippakopoulou 2026, Sabet 2026) MG-QoL-15r (Chen 2023, Filippakopoulou 2026, Sabet 2026) oraz Neuro-QoL (Filippakopoulou 2026) względem wartości wyjściowej. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL (≥ 2 pkt. redukcja) zaobserwowano u 69% pacjentów (95% CI: 42%; 96%) (Sabet 2026). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 39-52).

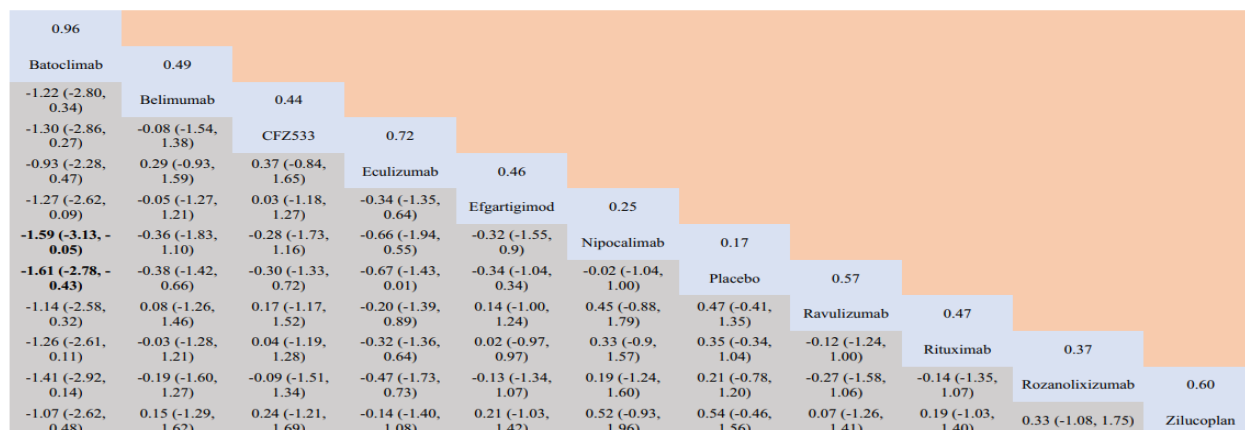
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - porównanie RAW+SoC vs. PLC+SoC

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]	P
MG-ADL	Chen 2023	-1,70 (-1,80; -1,60)	IS
	Sacca 2023	1,70 (-2,65; -0,75)	p<0,05
	Sabet 2026	-2,64 (-3,75; -1,54)	IS
	Filippakopoulou 2026	-1,8 (-2,02; -0,14)	p=0,02

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]	P
QMG	Chen 2023	-2,00 (-2,01; -1,9)	IS
	Sacca 2023	-2,00 (-3,26; -0,74)	p<0,001
	Ma 2023	0,47 (-0,41;1,35)	NS
	Sabet 2026	2,91 (-4,50; -1,32)	IS
	Filippakopoulou 2026	-2,09 (-3,38;-0,8)	p<0,05
MG-QoL-15r	Chen 2023	-1,70 (-1,90;-1,50)	IS
	Sacca 2023	-0,26 (-0,55; 0,04)	NS
	Sabet 2026	-4,61 (-8,44; -0,77)	IS
	Filippakopoulou 2026	-1,53 (-3,34; 0,28)	p=0,1
Neuro-QoL	Filippakopoulou 2026	-2,64 (-7,57;2,29)	p=0,29

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. confidence interval); MD, różnica średnich (ang. mean difference); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. myasthenia gravis activities of daily living); MGC, złożona skala oceny miastennii (ang. Myasthenia Gravis Composite); QMG, skala ilościowa oceny miastennii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis).

Wyniki dla porównania RAV+SoC vs. PLC+SoC pochodzące z badania NCT03920293 (CHAMPION MG), które zostały uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w ramach przeglądu Ma 2023 wskazują na brak istotności statystycznej w ocenie QMG.



Rysunek 1. Wynik NMA (standaryzowana różnica średnich) oraz SUCRA dla oceny QMG

Komentarz analityków Agencji

Biorąc pod uwagę fakt, iż w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora, poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności RAW vs. RTX na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Wyniki opracowań wtórnych dla porównania RAW i RTX wskazują na brak IS różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie redukcji wyniku w skali MG-ADL i QMG.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – porównanie RAW vs. RTX

Punkt końcowy (zmiana od wartości początkowej)	Badanie	MD [95%CI]	p
MG-ADL	Chen 2023	-0,75 (-2,01;0,51)	NS
	Sacca 2023	0,79 (0,91;2,5)	NS
QMG	Chen 2023	-0,19 (-2,04;1,68)	NS
	Sacca 2023	0,14 (-2,27;2,55)	NS

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności, ang. confidence interval; MD, różnica średnich, ang. mean difference; MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią, ang. myasthenia gravis activities of daily living; QMG, skala ilościowa oceny miastennii, ang. Quantitative Myasthenia Gravis.

Poniżej przedstawiono wyniki rankingu skuteczności dla każdej analizowanych terapii z publikacji Sacca 2023 w odniesieniu do skal MG-ADL i QMG na podstawie metaanalizy sieciowej wraz z informacją o statusie refundacyjnym w Polsce.

Rawulizumab osiągnął wyższe prawdopodobieństwo bycia interwencją skuteczniejszą niż rytuksymab w zakresie MG-ADL. Różnica pomiędzy terapiami w zakresie QMG była zbliżona. Dla obu terapii prawdopodobieństwo uznania za najlepszą opcję terapeutyczną wynosiło 0%.

Tabela 15. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (SUCRA) i prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą technologią publikacji Sacca 2023

Produkt leczniczy	MG-ADL		QMG		Status refundacyjny w Polsce
	SUCRA	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym (%)	SUCRA	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym (%)	
Ekulizumab	50,5	7,6	51,4	1,1	Nie jest finansowany w gMG
Efgartigimod	77,4	31,5	93,2	62,6	Refundowany w ramach PL B.157
Rawulizumab	41,9	2,4	28,3	0,0	Refundowany w ramach PL B.157
Rozanolixizumab 7 mg	75,2	20,6	59,9	1,3	Nie jest refundowany. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2025). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 173/2025).
Rozanolixizumab 10 mg	76,5	28,1	87,1	34,0	Dawka niezgodna z ChPL
Zilukoplan	56,7	9,5	51,7	1,0	Nie jest refundowany.
Rytuksymab	20,5	0,3	27,9	0,0	Refundowany w ramach PL B.157
Placebo	1,2	0,0	0,5	0,0	-

Wykaz skrótów: ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, miastenia uogólniona, ang. generalized myasthenia gravis, PL, program lekowy; SUCRA, pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji, ang. surface under the cumulative ranking curve, MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią, ang. myasthenia gravis activities of daily living; QMG, skala ilościowa oceny miastonii, ang. Quantitative Myasthenia Gravis.

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych: rejestr SPOTLIGHT, Stascheit 2025, Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025 oraz Di Martino 2025, w których oceniono skuteczność praktyczną i/lub bezpieczeństwo RAW+SoC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Ponadto, uwzględniono również wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa badania Vilciu 2025 stanowiącego opis serii przypadków.

Wyniki badań potwierdzają skuteczność RAW w zakresie redukcji wyników w skalach MG-ADL (Huntemann 2025, Katyal 2024, Stascheit 2025, Rossini 2025, Vilciu 2025, Di Martino 2025, Rejestr SPOTLIGHT), QMG (Huntemann 2025, Stascheit 2025, Rossini 2025, Vilciu 2025, Rejestr SPOTLIGHT, Di Martino 2025), MGC (Rossini 2025, Di Martino 2025) oraz MG-QoL (Huntemann 2025, Vilciu 2025) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Odnotowano spadek wskaźnika hospitalizacji oraz występowania zaostrzeń i przełomów miastenicznych (Rejestr SPOTLIGHT). Wykazano skuteczność RAW w zakresie zmniejszenia dobowej dawki prednizonu (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025, Di Martino 2025) i pirydostygminy (Huntemann 2025) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W części badań nie uwzględniono informacji o zastosowanym dawkowaniu RAW (Katyal 2024, Stascheit 2025, Rejestr SPOTLIGHT), w pozostałych schemat dawkowania był zgodny z ChPL Ultomiris (Rossini 2025, Vilciu 2025, Di Martino 2025).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 123-158).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE na podstawie AKL wnioskodawcy

Badanie	Wyniki
Huntemann 2025	MG-ADL

	Po 6 msc. stwierdzono redukcję liczby punktów w skali MD-ADL względem wartości wyjściowej MD=-2,6 pkt. (SD=4,2 pkt.). Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie MG-ADL: 8,8 ± 3,9 vs 4,9 ± 3,8 pkt., p<0,0001. 75% pacjentów uzyskało klinicznie istotną poprawę w zakresie MG-ADL (redukcja ≥2 pkt. względem baseline). <u>QMG</u> Po 6 msc. Stwierdzono redukcję liczby punktów w skali QMG względem wartości wyjściowej MD=-3 pkt. (SD=4,3 pkt.). Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie QMG: 12,7 ± 6,4 vs 8,8 ± 4,6 pkt., p < 0,0001. Ponad 65% uzyskało klinicznie istotną poprawę w zakresie QMG (redukcja ≥3 pkt. względem baseline). <u>MG-QoL-15</u> Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w skali MG-QoL-15: 26,2 ± 13,8 vs 17,5 ± 13,4 pkt., p < 0,0001. <u>Średnia redukcja dawek zastosowanych IST</u> Porównując wartości wyjściowe z najlepszą indywidualną odpowiedzią, odnotowano istotną poprawę w zakresie redukcji dawek zastosowanych IST: dawki prednizonu: 12,3 ± 17 vs 5,9 ± 8,6 mg/dobę, p = 0,0003, dawki pirydstotyminy: 330,5 ± 159,6 vs 245,2 ± 172,1 mg/dobę, p < 0,0001																																											
Katyal 2024	<u>MG-ADL (Srednia±SD)</u> Odnotowano średnią redukcję wyniku względem wartości wyjściowych w zakresie MG-ADL: 5,85 (3,57)± 4 (2,7) <u>Liczbę pacjentów z klinicznie istotną redukcją MG-ADL (>2 pkt.) N=5 (71,4%)</u>																																											
Stascheit 2025	<u>MG-ADL</u> Odnotowano IS poprawę względem wartości wyjściowych wyników w skali MG-ADL po 2 tyg. (MD=-1,36 pkt.; 95% CI: -2,07; -0,65), a następnie 10 tyg. (MD=-1,35 pkt.; 95% CI: -2,15; -0,55). Uzyskana poprawa wyników MG-ADL niebyła istotna klinicznie. Klinicznie istotną poprawę, definiowaną jako redukcję o ≥2 punkty w skali MG-ADL odnotowano u odpowiednio u 44% pacjentów leczonych rawulizumabem. <u>QMG</u> Wyniki QMG uzyskane po dwóch oraz dziesięciu tygodniach leczenia rawulizumabem wykazały niewielki spadek liczby punktów względem wartości wyjściowych dla QMG odpowiednio -1,54 pkt. po 2 tyg. oraz -1,06 pkt po 10 tyg. Klinicznie istotną poprawę, definiowaną jako redukcję o ≥3 punkty w skali QMG odnotowano u 29% (QMG) leczonych rawulizumabem.																																											
Rossini 2025	<u>MG-ADL i QMG</u> Odnotowano IS poprawę łącznej punktacji w skali MG-ADL oraz QMG (p<0,001). Statystycznie IS poprawę stanu klinicznego (MG-ADL, QMG) zaobserwowano po 2. tygodniach od rozpoczęcia leczenia (p<0,001) która utrzymywała się w ciągu całego okresu leczenia. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL 14/21 (81%) oraz QMG (14/21; 66,7%). <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">Wyniki skuteczności praktycznej</th><th colspan="4">Rawulizumab [N=24]</th></tr><tr><th colspan="4">Różnica zmian względem wartości wyjściowej</th></tr><tr><th rowspan="3">MG-ADL</th><th>MD (95% CI)</th><td>-4 (-4,98; -3,01)</td><td>-5,29 (-6,50; -4,08)</td><td>-5,91 (-7,00; -4,83)</td><td>-5,58 (-6,83; -4,33)</td></tr><tr><th>Mediana (IQR)</th><td>-3,0 (-5,75; -2,00)</td><td>-5,0 (-6,0; -4,0)</td><td>-6,0 (-7,5; -4,25)</td><td>-5,5 (-7,75; -3,25)</td></tr><tr><th>MD (95% CI)</th><td>-4,5 (-5,76; -3,23)</td><td>-5,75 (-6,99; -4,50)</td><td>-6,21 (-7,57; -4,84)</td><td>-6,62 (-8,15; -5,09)</td></tr><tr><th rowspan="2">QMG</th><th>Mediana (IQR)</th><td>-4,5 (-7,0; -2,25)</td><td>-5,5 (-8,0; -3,25)</td><td>-6,0 (-8,8; -4,0)</td><td>-7,0 (-8,0; -4,0)</td></tr><tr><th>Odpowiedź na leczenie, n/N (%)</th><td>≥3 pkt. poprawa MG-ADL 17/24 (70,8)</td><td>≥5 pkt. poprawa QMG 19/24 (79,2)</td><td>17/22 (77,3)</td><td>17/21 (81)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>bd (50)</td><td>15/24 (62,5)</td><td>14/22 (63,6)</td><td>14/21 (66,7)</td></tr></table> <u>Redukcja dawki prednizonu</u> W 26 tyg. odnotowano zmniejszenie dawki prednizonu u 76% pacjentów	Wyniki skuteczności praktycznej		Rawulizumab [N=24]				Różnica zmian względem wartości wyjściowej				MG-ADL	MD (95% CI)	-4 (-4,98; -3,01)	-5,29 (-6,50; -4,08)	-5,91 (-7,00; -4,83)	-5,58 (-6,83; -4,33)	Mediana (IQR)	-3,0 (-5,75; -2,00)	-5,0 (-6,0; -4,0)	-6,0 (-7,5; -4,25)	-5,5 (-7,75; -3,25)	MD (95% CI)	-4,5 (-5,76; -3,23)	-5,75 (-6,99; -4,50)	-6,21 (-7,57; -4,84)	-6,62 (-8,15; -5,09)	QMG	Mediana (IQR)	-4,5 (-7,0; -2,25)	-5,5 (-8,0; -3,25)	-6,0 (-8,8; -4,0)	-7,0 (-8,0; -4,0)	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	≥3 pkt. poprawa MG-ADL 17/24 (70,8)	≥5 pkt. poprawa QMG 19/24 (79,2)	17/22 (77,3)	17/21 (81)			bd (50)	15/24 (62,5)	14/22 (63,6)	14/21 (66,7)
Wyniki skuteczności praktycznej				Rawulizumab [N=24]																																								
		Różnica zmian względem wartości wyjściowej																																										
MG-ADL	MD (95% CI)	-4 (-4,98; -3,01)	-5,29 (-6,50; -4,08)	-5,91 (-7,00; -4,83)	-5,58 (-6,83; -4,33)																																							
	Mediana (IQR)	-3,0 (-5,75; -2,00)	-5,0 (-6,0; -4,0)	-6,0 (-7,5; -4,25)	-5,5 (-7,75; -3,25)																																							
	MD (95% CI)	-4,5 (-5,76; -3,23)	-5,75 (-6,99; -4,50)	-6,21 (-7,57; -4,84)	-6,62 (-8,15; -5,09)																																							
QMG	Mediana (IQR)	-4,5 (-7,0; -2,25)	-5,5 (-8,0; -3,25)	-6,0 (-8,8; -4,0)	-7,0 (-8,0; -4,0)																																							
	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	≥3 pkt. poprawa MG-ADL 17/24 (70,8)	≥5 pkt. poprawa QMG 19/24 (79,2)	17/22 (77,3)	17/21 (81)																																							
		bd (50)	15/24 (62,5)	14/22 (63,6)	14/21 (66,7)																																							
Vilciu 2025	<u>MG-ADL</u> Obserwowana redukcja liczby punktów w skali MG-ADL w 26. tygodniu po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem wynosiła od -3 pkt. do -5 pkt. (z wyjątkiem 2 pacjentów, u których odnotowano jedynie minimalną poprawę z powodu niskiej liczby punktów w okresie wyjściowym). <u>QMG</u> Redukcje wyniku QMG różniły się w zależności od ciężkości choroby. Wynik w skali QMG spadł u trzech pacjentów (50%) w okresie leczenia, wzrósł u dwóch pacjentów (33,3%), a u 1 pacjenta pozostał stabilny (16,7%). Trzech pacjentów (50%) wykazało trwałą poprawę objawów miastonii po ≥60 tyg. leczenia. <u>MG-QoL-15r</u> Odnotowano IS redukcje liczby punktów w skali MG-QoL-15r (od -23 do -10 pkt.), wskazując na poprawę jakości życia																																											

Rejestr (NCT04202341; Uzawa 2025, abstrakty konferencyjne: Narayanaswami 2025, Keller 2024, Tandan 2025)	SPOTLIGHT																					
Wykazano IS różnicę w zakresie poprawy MG-ADL (redukcji liczby punktów) przy ostatniej ocenie względem wyników przed leczeniem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych IVIg/PLEX (n=7; p<0,05). Nie wykazano IS różnicy w zakresie poprawy MG-ADL przy ostatniej ocenie względem wyników przed leczeniem oraz w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano MSE definiowaną jako MG-ADL ≤1 pkt, w populacji pacjentów stosujących wcześniejsze leczenie IVIg/PLEX (n=8) (Uzawa 2025). Po zastosowaniu leczenia RAW uzyskano poprawę wyników MG-ADL oraz MGFA po 2 ocenach (Narayanaswami 2025) lub ≥2 ocenach (Keller 2024) w porównaniu do wyników przed leczeniem. <table><tr><th colspan="3">Wyniki dla podgrupy stosującej tylko rawulizumab (<i>rawu only</i>)*</th></tr><tr><th><i>Narayanaswami 2025</i></th><th>Przed leczeniem (pre-C5)</th><th>Po leczeniu (2 oceny)</th></tr><tr><td>MG-ADL, średnia (SD)</td><td>6,3 (3,0)</td><td>4,0 (3,4)</td></tr><tr><td>Klasyfikacja MGFA 0-II, n/N (%)</td><td>9/14 (64%)</td><td>12/14 (86%)</td></tr><tr><th><i>Keller 2024:</i></th><th>Przed leczeniem (pre-C5)</th><th>Po leczeniu (≥2 oceny)</th></tr><tr><td>MG-ADL, średnia (SD)</td><td>5,8 (3,4)</td><td>3,4 (3,3)</td></tr><tr><td>Klasyfikacja MGFA 0-II, %</td><td>66,7%</td><td>88,9%</td></tr></table> W trakcie leczenia RAW wskaźnik hospitalizacji spadł z 57,38/100 paciento-lat do 15,44/100 paciento-lat. Przed leczeniem RAW głównymi powodami hospitalizacji były: przełom miasteniczny (25,7%) lub zaostrzenie choroby (45,7%), natomiast w trakcie leczenia większość wizyt była z powodów niezwiązanych z miastenią (77,8%). Przed leczeniem RAW wśród pacjentów hospitalizowanych z powodów związanych z MG (n=50) u 16 pacjentów (32%) odnotowano wystąpienie ≥1 przełomu lub zaostrzenie MG, natomiast w trakcie leczenia RAW wśród pacjentów hospitalizowanych z powodów związanych z MG (n=8) nie odnotowano ani przełomu, ani zaostrzenia (Tandan 2025).		Wyniki dla podgrupy stosującej tylko rawulizumab (<i>rawu only</i>)*			<i>Narayanaswami 2025</i>	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (2 oceny)	MG-ADL, średnia (SD)	6,3 (3,0)	4,0 (3,4)	Klasyfikacja MGFA 0-II, n/N (%)	9/14 (64%)	12/14 (86%)	<i>Keller 2024:</i>	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (≥2 oceny)	MG-ADL, średnia (SD)	5,8 (3,4)	3,4 (3,3)	Klasyfikacja MGFA 0-II, %	66,7%	88,9%
Wyniki dla podgrupy stosującej tylko rawulizumab (<i>rawu only</i>)*																						
<i>Narayanaswami 2025</i>	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (2 oceny)																				
MG-ADL, średnia (SD)	6,3 (3,0)	4,0 (3,4)																				
Klasyfikacja MGFA 0-II, n/N (%)	9/14 (64%)	12/14 (86%)																				
<i>Keller 2024:</i>	Przed leczeniem (pre-C5)	Po leczeniu (≥2 oceny)																				
MG-ADL, średnia (SD)	5,8 (3,4)	3,4 (3,3)																				
Klasyfikacja MGFA 0-II, %	66,7%	88,9%																				
Di Martino 2025	<u>MG-ADL</u> odnotowano IS redukcję względem wartości wyjściowych w skali MG-ADL. Redukcja była IS większa w porównaniu z wartością wyjściową już po 2 tygodniach leczenia oraz IS różnica utrzymywała się do 42 tygodnia. Średnie wartości MG-ADL zmniejszyły się dla rawulizumabu z 10,4 pkt ± 3,8 (T0; wartości wyjściowe) do 5,8 pkt ± 3,5 (W42). <u>QMG</u> Po zastosowanej terapii RAW+SoC odnotowano IS poprawę wyniku wg QMG już po 2 tyg. leczenia (p<0,001), która została utrzymana do 42 tyg. (p<0,001). Średnie wartości QMG w grupie rawulizumabu uległy zmniejszeniu z 14,2 ± 5,3 pkt. (T0) w okresie początkowym do 8,3 ± 2,7 pkt. (W42) w 42 tyg. <u>Dzienna dawka prednizonu</u> Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy otrzymywali terapię kortykosteroidami. Terapia RAW+SoC prowadziła do istotnej redukcji dawki zastosowanego leku (prednizonu) i wyniosła w 34 tyg. 5,00 ± 5,70 mg. A zatem w 34. tygodniu leczenia rawulizumabu obserwowano 62% redukcję średniej dobowej dawki prednizonu w porównaniu z wartością wyjściową																					

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii RAW oceniono na podstawie próby klinicznej CHAMPION MG oraz długoterminowej obserwacji w badaniu CHAMPION OLE. Przedstawiono również wyniki analiz bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych Chen 2023, Filippakopoulou 2026 i Ma 2024, badań obserwacyjnych prospektywnych Rejestr SPOTLIGHT oraz Stascheit 2025, badań obserwacyjnych retrospektywnych Huntemann 2025, Katyal 2024, Di Martino 2025 oraz Rossini 2025, a także opisu serii przypadków Vilciu 2025. Wnioskodawca przedstawił również analizy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w bazie FAERS: Wang 2025, Wang 2026 oraz Zhong 2026.

RAW vs. PLC

Badania pierwotne (CHAMPION MG)

Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń związanych z leczeniem. W ramieniu RAW+SoC wystąpiły dwa zgony: jeden z powodu Covid-19 i jeden z powodu krwotoku mózgowego.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 78-85).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie RAW+SoC vs. PLC+SoC (CHAMPION MG)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	RAW+SoC	PLC+SoC	OR [95% CI]*	p-value*
			n/N (%)	n/N (%)		
AEs ogółem	Vu 2022	26 tyg.	78/86 (91)	77/89 (87)	1,52 [0,59;3,92]	p=0,387

Ból głowy			16/86 (19)	23/89 (26)	0,66 [0,32;1,35]	p=0,252
Biegunka			13/86 (15)	11/89 (12)	1,26 [0,53;3,00]	p=0,597
TrAEs			29/86 (34)	30/89 (34)	1,00 [0,53;1,87]	p=0,999
AEs prowadzące do przerwania leczenia			2/86 (2)	3/89 (3)	0,68 [0,11;4,19]	p=0,680
SAEs ogółem			20/86 (23)	14/89 (16)	1,62 [0,776;3,47]	p=0,211
SAEs związane z leczeniem [^]			2/86 (2)	4/89 (4)	0,51 [0,09;2,84]	p=0,439
Zgony			2/86 (2)**	0/89 (0)	5,19 [0,25;107,47]	p=0,287

*Oszacowanie na podstawie dostępnych danych;

** Żaden ze zgonów nie został uznany przez badacza za związany z zastosowaną interwencją; jeden zgon był spowodowany Covid-19, a jeden był spowodowany krwotokiem mózgowym;

[^]w grupie RAW+SoC u 1 pacjenta wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego – problemy z polykaniem, u drugiego – ropne zapalenie ścięgien, w grupie PLC+SoC: u 1 pacjenta wystąpiła reakcja związana z infuzją, u drugiego – półpasiec, u trzeciego – zapalenie tkanki łącznej nogi, u czwartego – zapalenie tkanki łącznej stopy. Wszystkie SAEs uznane jako związane z leczeniem zostały wyleczone w trakcie trwania badania
Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane, ang. Adverse Events; CI, przedział ufności, ang. Confidence Intervals; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; OR, iloraz szans, ang. odds ratio; PLC, placebo; RAW, rawulizumab; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. Severe Adverse Events; SoC, terapia standardowa, ang. Standard Of Care; TrAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. Treatment-related Adverse Events.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa– wyniki dla fazy przedłużonej RAW + SoC

AEs ogółem wystąpiły u 96% pacjentów, TrAEs – u 41% do 164. tygodnia obserwacji. Odnotowano 8 przypadków zgonu wszystkie uznano za niezwiązane z leczeniem.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 116-122).

Tabela 18. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAW+SoC (CHAMPION OLE)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RAW+SoC
		n/N (%)
AEs ogółem	60 tyg.	150/169 (89)
	164 tyg.	163/169 (96)
TrAEs	60 tyg.	58/169 (34)
	164 tyg.	69/169 (41)
SAEs ogółem	60 tyg.	41/169 (24)
	164 tyg.	66/169 (39)
SAEs związane z leczeniem*	60 tyg.	5/169 (3)
	164 tyg.	11/169 (7)
Ból głowy	60 tyg.	28/169 (17)
	164 tyg.	39/169 (23)
Biegunka	60 tyg.	23/169 (14)
	164 tyg.	29/169 (17)
COVID-19	164 tyg.	61/169 (36)
Biegunka	164 tyg.	29/169 (17)
Ból stawów	164 tyg.	23/169 (14)
Nudności	164 tyg.	22/169 (13)
Ból pleców	164 tyg.	22/169 (13)
Infekcje dróg moczowych	164 tyg.	21/169 (12)
Zapalenie nosogardła	164 tyg.	20/169 (12)
Zmęczenie	164 tyg.	18/169 (11)
Zawroty głowy	164 tyg.	17/169 (10)
Zgony**	60 tyg.	4/169 (2)
	164 tyg.	8/169 (5)

*Na podstawie oceny badacza; **2 przypadki zgonu obserwowano podczas okresu RCP oraz 2 przypadku zgonu podczas OLE;
Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane, ang. Adverse Events; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; RAW, Rawulizumab; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. Severe Adverse Events; SoC, terapia standardowa, ang. Standard Of Care; TrAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. Treatment-related Adverse Events.

Opracowania wtórne

Nie wykazano IS różnic między RAW a PLC w występowaniu zdarzeń niepożądanych (Chen 2023, Ma 2024) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (Filippakopoulou 2026).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s.39-52).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie RAW vs. PLC (Chen 2023, Filippakopoulou 2026 i Ma 2024)

Punkt końcowy	Publikacja	RAW vs. PLC	
		RR [95% CI]	p-value
AEs	Chen 2023	1,0 [0,65;1,5]	b.d.
	Ma 2024	0,92 [0,74;1,14]	b.d.
SAEs	Filippakopoulou 2026	1,48 [0,80;2,74]	0,213
Ból głowy	Chen 2023	0,73 [0,40;1,3]	b.d.
Biegunka	Chen 2023	1,3 [0,59;2,7]	b.d.
Pogorszenie miastonii	Filippakopoulou 2026	0,15 [0,01;2,82]	b.d.

Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane, ang. adverse events; CI, przedział ufności, ang. confidence interval; RR, ryzyko względne, ang. risk ratio; SAEs, poważne zdarzenia niepożądane, ang. severe adverse events.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z informacjami odnalezionymi przez analityków Agencji w przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową:

- terapia rawulizumabem wg rankingu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych osiągnęła 8 miejsce (0,32) w porównaniu z pozostałymi terapiami (w tym PLC) (Ma 2024).
- terapia rawulizumabem wg rankingu SUCRA dla AE ogółem osiągnęła 6 miejsce (NR) w porównaniu z pozostałymi terapiami (w tym PLC) (Chen 2023).

Badania obserwacyjne

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, cholinergiczne zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia ogółem, nudności, zawroty głowy, zmęczenie oraz zaostrzenia miastonii.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 123-158).

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa – AEs (Huntemann 2025, Katyal 2024, Rossini 2025, Vilciu 2025, Di Martino 2025)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji [#]	RAW+SoC n/N (%)
AEs ogółem	Huntemann 2025	27 tyg.	48/80 (60)
	Katyal 2024	b.d.	4/18 (22)*
	Di Martino 2025	42 tyg.	5/11 (45)
Ból głowy	Huntemann 2025	27 tyg.	23/80 (29)
	Katyal 2024	13,5 tyg.	3/18 (17)*
Cholinergiczne zdarzenia niepożądane ogółem	Huntemann 2025	27 tyg.	19/80 (24)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Huntemann 2025	27 tyg.	15/80 (19)
Zmęczenie	Huntemann 2025	27 tyg.	15/80 (19)
Zaostrzenia miastonii	Huntemann 2025	27 tyg.	13/80 (16)
Zakażenia ogółem	Rossini 2025	b.d.	5/24 (21)
Nudności	Di Martino 2025	42 tyg.	3/11 (27)
Zawroty głowy	Di Martino 2025	42 tyg.	2/11 (18)
SAEs	Huntemann 2025	27 tyg.	5/80 (6)**
TrAEs	Vilciu 2025	b.d.	1/6 (17)
Zgony	Huntemann 2025	27 tyg.	1/80 (1)

[#]obliczenia analityków Agencji: okres obserwacji ustandaryzowany do ilości pełnych tygodni przy założeniach 1 miesiąc = 4,5 tygodnia; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych przy założeniach 1 miesiąc = 4,5 tygodnia; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych (pełne wartości: 3 mies. = 13,5 tyg.; 6 mies. = 27 tyg.)

*obliczone na podstawie dostępnych danych; **inne niż przełom miasteniczny

Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane, ang. Adverse Events; RAW, rawulizumab; n, liczba obserwacji lub zdarzeń; N, całkowita liczba chorych; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. Severe Adverse Events; SoOC, terapia standardowa, ang. Standard Of Care; TrAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ang. Treatment-related Adverse Events.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wyniki wyszukiwania informacji dotyczących bezpieczeństwa RAW na stronach EMA, FDA, URPL oraz MHRA, a także przeszukania baz EudraVigilance, FAERS oraz VigiAccess, wykonanego w dniach 10-15.05.2026 r. Przedstawiono również ocenę bezpieczeństwa dokonaną na podstawie ChPL Ultomiris.

Według ChPL Ultomiris najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi RAW w postaci dożylnej są ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła oraz biegunka. Najcięższymi działaniami niepożądanymi są m. in. zakażenia meningokokowe. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą zakażenie dróg moczowych (termin zbiorczy obejmujący preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez Escherichia”), zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, ból brzucha, stawów i pleców, gorączka oraz zmęczenie. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 159-160).

Na stronie EMA wnioskodawca odnalazł Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Ultomiris. W bazie EudraVigilance, prowadzonej przez EMA, na dzień 10.05.2026 zidentyfikowano łącznie 2 275 zgłoszeń dotyczących RAW. Największa ilość zgłoszeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=697), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=630) oraz zaburzeń układu nerwowego (n=573). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 162-163).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazie. Na dzień 07.06.2026 zidentyfikowano 2 278 zgłoszeń. Największa ilość zgłoszeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=699), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=631) oraz zaburzeń układu nerwowego (n=574).

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ultomiris. W trakcie przeszukiwania systemu FAERS na dzień 15.05.2026 zidentyfikowano 12 340 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u osób stosujących RAW były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=5 509), zaburzenia układu nerwowego (n=2 956) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=2 386). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 164-165).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 09.06.2026 r.: zidentyfikowano 11 127 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (n=1 522), astenia (n=753) oraz ból głowy (n=668).

W bazie VigiAccess do 10.05.2026 r. zidentyfikowano łącznie 11 835 zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanym u osób stosujących produkt leczniczy Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=5 383), zaburzenia układu nerwowego (n=2 771) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (n=1 960). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 165-166).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 09.06.2026 r.: zidentyfikowano 11 884 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=5 396), zaburzenia układu nerwowego (n=2 779) oraz zakażenia i zarażenia (n=2 191).

Na stronach URPL oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Ultomiris.

Analiza zgłoszeń w systemie FAERS

Zidentyfikowano potencjalne, wcześniej nieopisane działania niepożądane związane ze stosowaniem RAW: łuszczykowe zapalenie stawów, niedosłuch i zaburzenia naczyniowe obwodowe (Wang 2026), a także choroby dot. mięśni (takie jak osłabienie mięśniowe oraz zaburzenia chodu), reakcje ze strony układu nerwowego (uczucie niepokoju), dysfagia oraz choroby oczu (takie jak diplopia), opadanie powieki (Zhong 2026). Zgłaszane zdarzenia niepożądane są zgodne z danymi zawartymi w ChPL Ultomiris (Zhong 2026).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 167-175).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) dla porównania rawulizumabu (RAW) w połączeniu z terapią standardową (SoC, ang. *standard of care*) vs. SoC oraz zestawienia kosztów i konsekwencji dla porównania RAW+SoC vs. SoC.

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji jest stosowanie wyłącznie SoC (obejmująca stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon), niesteroidowych leków immunosupresyjnych (azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz leków ratunkowych, takich jak dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza (plazmafereza).

Populacja docelowa

Populację 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 acetylocholiny (AChR-Ab+) z wynikiem MG-ADL ≥ 5 punktów, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, a objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego lub terapii ratunkowej, bądź występują udokumentowane przeciwwskazania do stosowania wymienionych terapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – NFZ (analiza podstawowa) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywny horyzont czasowy (30 lat) z 3-miesięcznymi cyklami.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model Markowa uwzględnia trzy główne stany zdrowotne:

- Leczenie rawulizumabem;
- Leczenie terapią standardową (SoC);
- Zgon (stan absorbujący).

Stany zdrowia są oparte na wynikach w MG-ADL, odzwierciedlających zróżnicowany przebieg choroby, a także skuteczność leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym. Dla pacjentów stosujących aktywne leczenie modelowany jest aktualny wynik w skali MG-ADL. W każdym cyklu modelu mogą oni doświadczyć zaostrzenia choroby, przełomu miastenicznego lub zgonu.

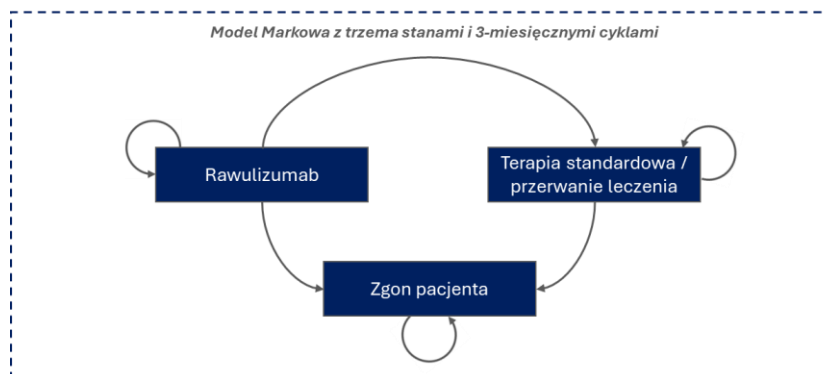


¹ Rozkład MG-ADL na podstawie wyników badania CHAMPION (publikacja Vu 2022).

² Poprawa MG-ADL utrzymana w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).

³ Poprawa MG-ADL zanika w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).

⁴ Analogiczne wyniki dla pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramieniu terapii standardowej, jak i dla tych, którzy przerwali leczenie i wówczas przeszli do stanu terapii standardowej.



Rysunek 2. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy – uwzględnione stany zdrowia; dozwolone przejścia pomiędzy stanami

„Użyteczności zależne są od wieku pacjentów i od ich stanu zdrowotnego (tj. wyniku MG-ADL oraz wystąpienia zdarzeń klinicznych – zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego – bądź zdarzeń niepożądanych), natomiast koszty zależą od tego, czy pacjent stosuje rawulizumab czy wyłącznie SoC. Uwzględniono także koszty utraconej produktywności opiekunów osób chorych na miastenię w przypadku wystąpienia u nich zdarzeń klinicznych.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w AE wnioskodawcy (rozdz. 1.3 i 1.5). Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oparto na podstawie wyników z badania CHAMPION MG, w którym porównano terapię RAW+SoC vs. wyłącznie SoC. Uwzględniono wyniki w skali MG-ADL, które pozwalają na ocenę wpływu miastении na codzienne funkcjonowanie pacjentów z miastenią uogólnioną.

Tabela 21. Odsetki pacjentów wg kategorii wyników MG-ADL

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	RAW+SoC	SoC
< 2 pkt	36,1%	47,0%
≥ 2 pkt	63,9%	53,0%
≥ 3 pkt	56,7%	34,1%
≥ 4 pkt	42,5%	24,7%
≥ 5 pkt	31,6%	15,0%

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	RAW+SoC	SoC
≥ 6 pkt	22,9%	7,8%

Stany zdrowia w modelu są charakteryzowane przez kategorie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako zmiana wyniku w skali MG-ADL o określoną liczbę punktów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	RAW+SoC	SoC
< 2	-0,03	-0,26
2 < 3	-2,00	-2,00
3 < 4	-3,00	-3,00
4 < 5	-4,00	-4,00
5 < 6	-5,00	-5,00
≥ 6	-7,00	-6,00

Początkowa dystrybucja wyników MG-ADL u pacjentów stosujących rawulizumab lub SoC oraz zmiany w poziomach MG-ADL po dwóch cyklach (w ciągu pierwszych sześciu miesięcy) oparta jest na podstawie badania CHAMPION MG. Założono, że u pacjentów stosujących rawulizumab wyniki MG-ADL w kolejnych cyklach pozostaną na stałym poziomie. Natomiast dla pacjentów stosujących SoC z uwagi na brak danych empirycznych opisujących trajektorię MG-ADL, przyjęto roczny wzrost MG-ADL o 0,5 punktu, aż do maksymalnego poziomu wynoszącego 21 punktów (w przypadku pacjentów przechodzących z RAW do SoC założono, że wzrost ten nastąpi po roku od przejścia na SoC, tj. po czterech cyklach).

W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący SoC powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po przerwaniu stosowania RAW+SoC.

Ocenę analizy klinicznej wraz z komentarzami analityków Agencji przedstawiono w rozdz. 4.1 AWA.

Przerwanie leczenia

W modelu założono, że pacjenci, u których po pierwszych dwóch cyklach odpowiadającym 6 miesiącom terapii rawulizumabem, nie osiągną wystarczającej poprawy wyniku MG-ADL (co najmniej 2-punktowa redukcja) przerywają stosowanie tego leku i kontynuują wyłącznie terapię standardową.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii (rawulizumab, produkt leczniczy Ultomiris);
- koszty podania leku w ramach programu lekowego;
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- koszty terapii standardowej;
- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową;
- koszty terapii ratunkowej (stosowanej w razie wystąpienia zaostrzenia choroby lub przełomu miastenniczego);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty utraconej produktywności.

W analizie wrażliwości uwzględniono również koszty społeczne związane z redukcją zatrudnienia spowodowaną miastenią (bezrobocie), koniecznością zapewnienia części pacjentów pomocy przez opiekuna oraz utraconą produktywnością w przypadku wystąpienia u pacjenta zdarzeń klinicznych (zaostrzeń choroby lub przełomów miastennicznych).

Tabela 23. Koszty produktu leczniczego Ultomiris

Wariant	Opakowanie	CZN	CHB
	Ultomiris 300, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 1 fiolka		

Wariant	Opakowanie	CZN	CHB
	Ultomiris 1100, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 fiolka		
	Ultomiris 300, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 1 fiolka		
	Ultomiris 1100, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 fiolka		

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; nd., nie dotyczy.

Koszt terapii standardowej na 28 dni terapii (jeden cykl) oszacowano na 305,09 PLN.

Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania

Leczenie rawulizumabem

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe*. Koszt ten wynosi 628,68 PLN i jest uwzględniany jednorazowo w modelu u pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach PL.

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego dla rawulizumabu w przypadku rozszerzenia wskazania założono na poziomie wyceny aktualnego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych z uogólnioną postacią miastonii (rawulizumab) (5.08.08.0000279 i 5.08.08.0000280)” z *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych*.

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia rawulizumabem w ramach programu lekowego wynosi w pierwszym roku 1 116,00 PLN oraz 837,00 PLN w kolejnych latach.

Leczenie SoC

Koszt monitorowania pacjentów stosujących wyłącznie SoC ustalono na podstawie świadczenia specjalistycznego 1-go i 2-go typu, w ramach którego mogą zostać rozliczone badania laboratoryjne (co najmniej 3 procedury z listy W1), a także przyjęto, że monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się co 2-3 miesiące (średnio co 2,5 miesiąca). Średni koszt roczny monitorowania pacjentów stosujących wyłącznie SoC w analizie podstawowej wynosi 559,30 PLN.

Szczegóły dotyczące kosztów zostały dokładnie opisane w AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

- Użyteczność bazową dla chorych na miastenię, kwalifikujących się do programu lekowego;
- Użyteczności dla stanów zdrowotnych w zależności od poziomów MG-ADL;
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń klinicznych (zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego);
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- Obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię w czasie wystąpienia u nich zdarzeń klinicznych.

Tabela 24. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu

Użyteczność		
Użyteczność bazowa	Minimalna (w.30)	0,644
	Średnia	0,686
	Maksymalna (w.31)	0,739
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi		
Zdarzenia niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania (w dniach)

Ból głowy	-0,027	2,0
Biegunka	-0,047	2,4
Zapalenie nosogardzieli	-0,010	5,0
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0,014	14,0

Wykaz skrótów: w., numer wariantu w analizie wrażliwości.

Wartości EQ-5D-5L wykorzystane do obliczenia średniej bazowej użyteczności dla pacjentów w niniejszej analizie, zaczerpnięte zostały z publikacji Petersson 2025, Dewilde 2023a, Dewilde 2023b.

Do modelu dołączono również zmienne związane z wiekiem na początku leczenia, płcią oraz zdarzeniami klinicznymi, w związku z czym obniżenia użyteczności związane z ww. parametrami są pobierane bezpośrednio z modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia.

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Wyniki analizy kosztów konsekwencji dla porównania RAW+SoC vs. SoC przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 25. Zestawienie Kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania RAW+SoC vs. SoC

Parametr	RAW+SoC	SoC
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych		
Lata życia (LY): pacjent		
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): pacjent		
Liczba zaostrzeń choroby		
Liczba przełomów miastennicznych		
Zestawienie kosztów (z RSS/bez RSS)		
Koszty rawulizumabu		
Koszty terapii standardowej		
Pozostałe koszty		
Razem		

Przedstawione koszty są zdyskontowane

*w analizach wnioskodawcy wynik różni się o 1 PLN

5.2.2. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej RAW+ SoC vs. SoC

Parametr	RAW+SoC	SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		

Parametr	RAW+SoC	SoC
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		5 180 503

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW + SoC w miejsce wyłącznie SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY oraz 5 180 503 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR jest zbliżony do oszacowanego ICUR przedstawionego w AWA nr OT.423.1.31.2024 (nr BIP 73/2024).

5.2.3. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W związku z wykazaniem wyższości nad jednym z komparatorów tj. leczeniem standardowym (SoC) w badaniu CHAMPION MG w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 1.5 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano skrajne parametry analizy (łącznie [REDACTED] opis wariantów analizy wrażliwości zamieszczono w rozdz. 1.5.1 AE wnioskodawcy).

Największy wpływ na wyniki miało uwzględnienie alternatywnych wartości dla:

- Horyzontu czasowego: 5 lat
- Zmiana MG-ADL podczas stosowania SoC – powrót do wartości wyjściowej w ciągu roku
- Zmiana MG-ADL podczas stosowania SoC – brak wzrostu
- Wiek początkowy pacjenta – wariant maksymalny

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie RAW+SoC pozostaje [REDACTED] od SoC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od [REDACTED] do [REDACTED]. W ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICER dla porównania RAW+SoC vs. SoC znajdowała się [REDACTED] progu opłacalności⁶, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia zaproponowanego RSS (od [REDACTED] do [REDACTED] z uwzględnieniem RSS oraz od [REDACTED] do [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania RAW+SoC vs. SoC znajdują się w rozdz. 1.7.3 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez wnioskowaną technologię względem SoC wyniosło [REDACTED]

⁵ 244 821 PLN/QALY

⁶ 244 821 PLN/QALY

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 1.7.4 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Ograniczenia dotyczące populacji przedstawione w analizie klinicznej mają przełożenie na analizę ekonomiczną.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca prawidłowo porównał wnioskowaną technologię z SoC. W opinii Analityków Agencji zasadnym jest również uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Szczegółowe uzasadnienie opisano w rozdz. 3.3 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont dożywności (30 lat). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował także horyzonty 5-letni oraz 40-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizy wrażliwości deterministyczną oraz probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 1.8 AE wnioskodawcy)

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywności horyzoncie, co wynika z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego i jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach, co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności. Niemniej jednak, niepewność co do długoterminowego efektu leczenia rawulizumabem (RAV) nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na kontynuację badania CHAMPION MG podczas fazy extension (CHAMPION OLE), która potwierdza utrzymywanie się skuteczności RAV w czasie, zarówno w zakresie poprawy czynności dnia codziennego (MG-ADL), redukcji nasilenia objawów (QMG), jak i poprawy jakości życia pacjentów. Dodatkowo, faza extension wykazała trwałe ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów oraz zmniejszenie częstości

występowania zaostrzeń choroby, wymagających stosowania terapii ratunkowej, co potwierdza długoterminowe korzyści kliniczne terapii rawulizumabem [37].”

- „Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badania CHAMPION MG. Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przzerwali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia. Założenia te szczegółowo testowano w ramach analizy wrażliwości (warianty 12-17); sprawdzono także scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po roku od przerwaniu stosowania (wariant 18).”

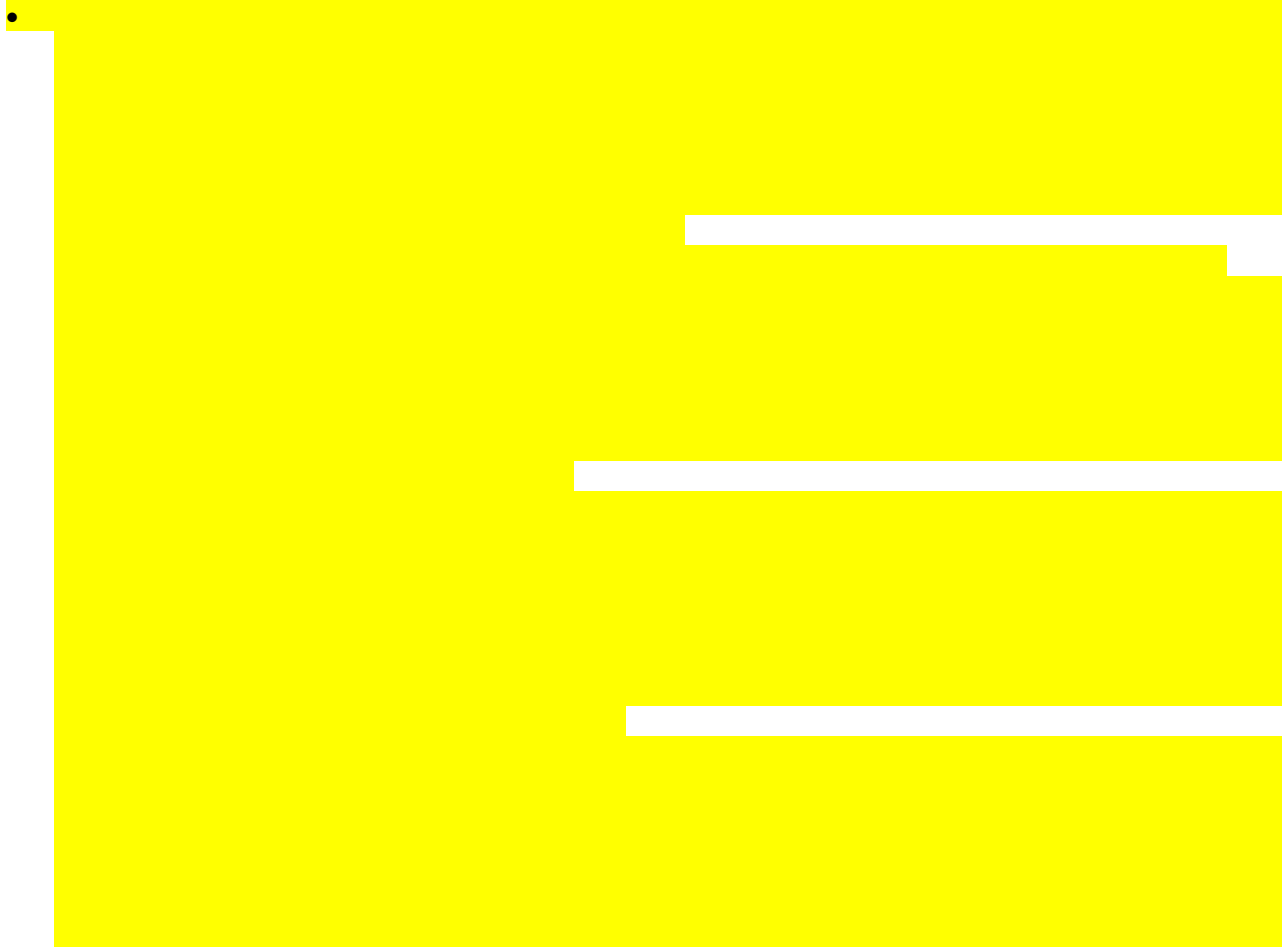
Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń i nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Komentarz analityków Agencji

Ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności terapii na horyzont 30-letni (dostępne dane obejmują okres obserwacji wynoszący 164 tygodnie).

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Rytuksymab nie został uwzględniony jako komparator. Wytyczne kliniczne (PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024) oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksymabu na etapie uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, jednak podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora. Uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ. Szczegóły w rozdz. 3.3. AWA.





Wszystkie ograniczenia odnoszące się do analizy klinicznej przedstawione w rozdz. 4.1 AWA mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



- [redacted]
- [redacted]

⁷ 244 821 PLN/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027–2028.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Model BIA ma charakter arkusza kalkulacyjnego (Excel) i obejmuje porównanie dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego – SoC (obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z gMG do programu lekowego B.157 nie ulegną zmianie) oraz scenariusza nowego – RAW+SoC (Ultomiris uzyskuje refundację w ocenianym wskazaniu zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi w proponowanym programie lekowym).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy II-IV według klasyfikacji MGFA, seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), z wynikiem MG-ADL ≥ 5 pkt., u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w proponowanym programie lekowym.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na MG w Polsce, dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70 oraz zidentyfikowane publikacje do wskaźników zgodnych z kryteriami kwalifikacji pacjentów do proponowanego programu lekowego.

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym, w którym obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z gMG do programu lekowego B.157 nie ulegną zmianie, założono

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego zacznie korzystać z nowej terapii, z tym, że pacjenci będą wchodzić stopniowo do programu lekowego (w podziale na kwartały z uwzględnieniem stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym). W obliczeniach przyjęto, że

W ramach analizy wrażliwości w obliczeniach przyjęto, że udział RAW+SoC w rynku wyniesie odpowiednio i dla pierwszego i drugiego roku refundacji.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego:

- koszty wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Ultomiris, rawulizumab);
- koszty podania leku w ramach programu lekowego;
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego;
- koszty terapii standardowej;

- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową;
- koszty terapii ratunkowej (w przypadku wystąpienia przełomu miastenniczego).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	271*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.4.

* dotyczy pacjentów objętych leczeniem z zastosowaniem rawulizumabu w ramach programów lekowych B.95, B.96 oraz B.157 (odpowiednio: 138, 105, 28 pacjentów).

^ obliczenia własne Agencji na podstawie arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	66 605 003	122 046 854		

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.7.1.

^ obliczenia własne Agencji na podstawie arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy.

* symbol (-) oznacza oszczędności.

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ok. PLN oraz ok. PLN odpowiednio w I i II roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris w wariantcie podstawowym spowoduje wydatków NFZ o ok. PLN w I roku i o ok. PLN w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 66,61 mln PLN w I roku i o ok. 122,05 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta będą zbliżone choć wyższe, ponieważ pacjenci partycypują w kosztach terapii standardowej.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również analizę wrażliwości w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne tempo włączania pacjentów do programu lekowego, rozkład masy ciała z badania CHAMPION MG, minimalny i maksymalny koszt monitorowania SoC.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny		
maksymalny		
bez RSS		
minimalny		
maksymalny		

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.7.2.

W przypadku minimalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. [] PLN w I roku i ok. [] PLN w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. [] PLN w I roku i ok. mln [] PLN w II roku analizy.

Natomiast w przypadku przyjęcia maksymalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. [] PLN w I roku i ok. [] PLN w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. [] PLN w I roku i ok. [] PLN w II roku analizy.

Analiza wrażliwości

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 1.7.2. BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w dwóch wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych (zarówno w wariancie z i bez RSS) miał parametr rozkładu masy ciała z badania CHAMPION MG w I roku analizy i tempo włączania pacjentów do programu lekowego w II roku analizy. Największy spadek wydatków inkrementalnych uzyskano przy założeniu alternatywnego tempa włączania pacjentów do programu lekowego w I roku analizy i maksymalny koszt monitorowania SoC w II roku analizy. Jednocześnie realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na MG w Polsce, danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70 oraz zidentyfikowanych publikacji do wskaźników zgodnych z kryteriami kwalifikacji pacjentów do proponowanego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali inną liczebność populacji (szczegóły w rozdz. 6.3.1 AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont analizy jest zgodny z zapisami ustawy refundacyjnej dotyczącymi wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że rawulizumab będzie przejmował udziały w populacji docelowej od SoC. Jednocześnie analitycy Agencji wskazują rytuksymab jako komparator dla ocenianej technologii, co sugeruje, że część pacjentów leczonych rytuksymabem mogłaby przejść na leczenie rawulizumabem po jego objęciu refundacją. W analizie nie uwzględniono możliwości przejmowania udziałów rynkowych od rytuksymabu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca prawidłowo przeprowadził oszacowania wnioskowanej technologii względem SoC. W opinii analityków Agencji, obok SoC, zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Argumentacja wnioskodawcy w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Liczba opakowań potrzebna do leczenia populacji wskazanej w BIA nie jest tożsama z liczbą opakowań określoną we wniosku, którą firma zobowiązuje się dostarczyć. Deklarowana we wniosku wielkość dostaw nie pokrywa prognozowanego w analizie zużycia opakowań.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA rozdz. 1.8.)

- W analizie nie uwzględniono oszczędności związanych ze zmniejszeniem zużycia GKS u chorych w populacji docelowej z uwagi na ich niewielkie koszty z perspektywy płatnika (2,39 PLN/dzień). Należy jednak podkreślić, iż ograniczenie przewlekłego stosowania GKS będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów z gMG i zmniejszenie obciążenia chorobą, w tym ograniczenia długoterminowych skutków ubocznych do których należą m.in. nadciśnienie tętnicze, zaćma, cukrzyca, osteoporoza.
- Wielkość populacji pacjentów z MG w Polsce określono na podstawie aktualnych danych NFZ [redacted] oraz zidentyfikowanych, najbardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych. W analizie wykorzystano zatem dane, których użycie wiąże się z najmniejszym błędem oszacowań. Kalkulacja populacji jedynie w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne wskazuje na mniejszą liczbę pacjentów, a więc można założyć, że kalkulacje na podstawie danych sprawozdawczych pozwalają na oszacowanie najbardziej wiarygodnej liczebności populacji. Należy się również spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się stopniowo zwiększać w kolejnych latach funkcjonowania programu (co zostało uwzględnione w analizie).
- Biorąc pod uwagę sytuację chorych z populacji docelowej (tj. osoby chorujące aktywnie od początku oraz pacjentów długo chorujących w złym stanie klinicznym, którzy obecnie są leczeni wyłącznie terapią

standardową) należy oczekiwać, że lekarze będą kierować chorych na terapię w ramach programu lekowego. W scenariuszu „nowym” założono, że część pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego zacznie korzystać z nowej terapii, przy czym włączanie do programu będzie następować stopniowo (w podziale na kwartały, z uwzględnieniem tempa wdrażania technologii w analizowanym horyzoncie czasowym).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Niepewność dotycząca oszacowań populacji docelowej. Według opinii prof. Anny Kostery-Pruszczyk, obecna liczba chorych z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) wynosi ok. 6100. Ponadto liczba osób chorujących aktywnie od początku stanowi ok. 50 osób (część z nich po właściwym leczeniu indukcyjnym, rozwinięciu się działania m. in. tymektomii, leków immunosupresyjnych osiągnie stabilną poprawę lub remisję), natomiast liczba pacjentów długo chorujących w złym stanie klinicznym szacowana jest na ok. 300-500 osób tj. 5-8%. Zgodnie z opinią prof. Anetty Lasek-Bal obecnie w Polsce jest 1750 pacjentów chorujących aktywnie od początku oraz 2300 osób długo chorujących w złym stanie klinicznym. Po objęciu refundacją rawalizumab byłby stosowany u 20% chorujących aktywnie od początku, oraz u 25% pacjentów długo chorujący w złym stanie klinicznym. W związku z powyższym, eksperci wskazują na większą liczebność populacji niż oszacowana przez wnioskodawcę. Jednocześnie przez wzgląd na niewielką liczbę pacjentów aktualnie leczonych w programie lekowym, istnieje niepewność co do realności oszacowań eksperckich.
- Nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora. Wytyczne praktyki klinicznej (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia prof. Anetty Lasek-Bal oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora jest spójne z opinią NFZ.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które są możliwe do załagodzenia przeprowadzając obliczenia własne. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Obowiązujący program lekowy B.157 i Projekt programu lekowego B.157 różnią się pod względem kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia rawulizumabem oraz algorytmem w ścieżce leczenia. Obowiązujący program lekowy jest ukierunkowany na populację pacjentów objawowych, u których stwierdzono nieskuteczność wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego przez ściśle określony czas. Z kolei Projekt programu lekowego kwalifikuje pacjentów z wysoką aktywnością choroby, pomimo określonego leczenia standardowego. Obejmuje on szerszą populację uwzględniając osoby chorujące aktywnie od początku (zgodnie z pkt. 2 lit. a) oraz długo chorujące w złym stanie klinicznym (zgodnie z punktem 2 lit. c).

Warto przy tym zauważyć, że wnioskodawca wskazuje że populacja w Projekcie programu lekowego zgodnie z punktem 2 lit.b jest tożsama z populacją w Obowiązującym programie lekowym. W opinii Analityków ww. populacje nie są tożsame. Kluczowa różnica polega na usunięciu dotychczasowego wymogu dotyczącego czasu i liczby stosowanych leków immunosupresyjnych.

Należy zaznaczyć, że w Projekcie programu lekowego zgodnie z punktem 2 lit. c brak jest jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenicznego. zapis w PL może wprowadzać w błąd, przez co pacjenci mogą być błędnie kwalifikowani do programu lekowego. W opinii analityków Agencji szczegółowe doprecyzowanie punktu 2 lit. c ograniczyłoby ryzyko błędnej kwalifikacji oraz nierówności w dostępie do leczenia.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego programu B.157 o możliwość zastosowania rawulizumabu w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (klasy II-IV wg MGFA, seropozytywną z MG-ADL ≥ 5 pkt.), u których stwierdzono wysoką aktywność choroby:

- u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenicznego pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego – są to pacjenci, u których od wczesnego etapu choroby występuje wysoka aktywność kliniczna, przejawiająca się znacznym nasileniem objawów, szybkim pogorszeniem sprawności oraz częstymi epizodami wymagającymi interwencji w postaci terapii ratunkowej (osoby chorujące aktywnie od początku),

oraz

- na podstawie utrzymujących się objawów istotnie utrudniających codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIb) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji – są to pacjenci chorujący przewlekłe, u których występuje wysoka aktywność kliniczna, przejawiająca się znacznym nasileniem objawów, szybkim pogorszeniem sprawności, nie wymagający zastosowania terapii ratunkowej (osoby długo chorujące w złym stanie klinicznym).

Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą do Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie neurologii o zaopiniowanie zapisów Projektu programu lekowego B. 157. W Tabeli 32 przedstawiono uproszczoną propozycję kryteriów kwalifikacji do PL przez eksperta.

Opinia odnośnie zmiany zaproponowanej przez Konsultanta Krajowego

Dodatkowo MZ poprosiło o ocenę, w jakim stopniu zaproponowane przez KK zmiana kryteriów kwalifikacji (w opinii KK ich uproszczenie, szczegóły w tabeli poniżej) wpłynęłyby na populację pacjentów kwalifikujących się do programu w porównaniu z propozycją wnioskodawcy.

W zmodyfikowanych kryteriach kwalifikacji zaproponowanych przez eksperta w punkcie 2a brak jest jednoznacznego odniesienia się do wymogu wystąpienia u pacjentów ciężkiego zaostrzenia objawów wymagających terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenicznego, co może przekładać się na ryzyko błędnej kwalifikacji lub nierówności w dostępie do leczenia.

Należy podkreślić, że punkt 2b obejmuje populację pacjentów z przełomem miastenicznym lub ciężkim zaostrzeniem wymagającym terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) po 6 miesiącach od rozpoczęcia adekwatnego leczenia, ale nie kwalifikuje osób z objawami istotnie utrudniającymi codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa). Usunięcie minimalnego poziomu nasilenia choroby w skali MGFA oznaczałoby, że wystąpienie ciężkiego zaostrzenia w ostatnim roku, nawet przy aktualnie łagodnych lub minimalnych objawach, mógłby

być wystarczający do kwalifikacji. Odpowiednie kryterium MGFA zapewnia, że do programu kwalifikowani są pacjenci z określonym stanem klinicznym.

Obowiązujący PL i Projekt PL wprost nie różnicuje populacji ze względu na wiek zachorowania pacjenta. Analiza kryteriów kwalifikacji wskazuje, że zarówno w Obowiązującym PL jak i w Projekcie PL, pośrednio włączani są pacjenci z późnym (LOMG) oraz bardzo późnym początkiem choroby (VLOMG), głównie poprzez zaproponowane wymogi dotyczące czasu trwania choroby, intensywności i długości leczenia immunosupresyjnego oraz obecności objawów utrudniających funkcjonowanie.

Kryteria kwalifikacji zaproponowane przez KK mogą wpłynąć na poszerzenie populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia rawulizumabem w ramach programu lekowego w porównaniu z propozycją wnioskodawcy co prowadziłyby do zwiększenia wydatków płatnika publicznego.

Opinia odnośnie ujednolicenia terminu wykonywania oceny skuteczności terapii

W ramach zlecenia MZ zawarto także dodatkową prośbę o rozważenie skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia zapisu w PL zgodnie z którym ocena skuteczności będzie wykonywana co 6 miesięcy +/- 2 tygodnie.

Wytyczne SSN 2024 wskazują, że częstotliwość wizyt kontrolnych powinna być ustalana indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz przyjmowanych interwencji terapeutycznych (2–6 m-cy u pacjentów z łagodniejszą postacią gMG (MGFA klasy II) i co 1-3 m-ce u pacjentów z cięższą postacią (MGFA klasy III–IV)).

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal oraz kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM dr hab. Anna Agnieszka Kostera-Pruszczyk zalecają wprowadzenie jednolitych terminów wykonania oceny skuteczności dla wszystkich terapii w programie tj. wykonanie oceny co 6 miesięcy ± 2 tygodnie.

Dostępne informacje nie pozwalają oszacować wpływu ujednolicenia zapisów na budżet płatnika.

Tabela 32. Zestawienie zapisu obowiązującego programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” oraz propozycji zmian w zakresie rawulizumabu

Obowiązujący program lekowy B.157	Projekt programu lekowego B.157	Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski	Uwagi
1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rawulizumabem, lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,	1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub	1) b/z 2) pacjenci, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) po pierwszym roku od rozpoczęcia adekwatnego leczenia (objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji), b) przełom miasteniczny lub ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) po 6 miesiącach od rozpoczęcia adekwatnego leczenia (objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji), 2) pacjenci z LOMG (>= 50 r. ż) i VLOMG (>=65 r.ż.) z objawami MGFA ≥=II A. Kryteria "adekwatnego leczenia" jak do tej pory. 3) b/z 4) b/z	W zapisach zastąpiono kwalifikację opartą na szczegółowo zdefiniowanej historii wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (czas, dawki, liczba leków) na kwalifikację opartą na wysokiej aktywności choroby definiowaną poprzez spełnienie co najmniej jednego z trzech kryteriów. Nie zmieniono zapisów dotyczących statusu AChR, przeciwwskazań zgodnych z ChPL oraz wykonania szczepienia przeciw meningokokom.

Obowiązujący program lekowy B.157	Projekt programu lekowego B.157	Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski	Uwagi
lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu zgodnie z aktualną ChPL; 4) wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.	plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego za pomocą sterydoterapii i niesterydowej immunosupresji, przez co najmniej 2 poprzednie lata lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu zgodnie z aktualną ChPL; 4) wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.		
–	Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia.		Dodano zapis o automatycznym powrocie do programu lekowego pacjentek po ciąży.

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*.

Źródło: 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. – obowiązujący program lekowy B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” (od 04.2026 r.); Zlecenie MZ – projekt nowego programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu chorych z uogólnioną postacią miastonii (gMG), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/> oraz <https://www.aemps.gob.es/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ultomiris, ravulizumab. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 13 dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych rawulizumabu w leczeniu gMG:

- trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, Infarmed 2025, MDS 2023),
- dwie rekomendacje pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2024, ZIN 2023),
- jedną rekomendację negatywną (CDA-AMC 2023),
- ocenę mówiącą o braku wykazania dodatkowej korzyści terapeutycznej rawulizumabu (G-BA 2023),
- cztery informacje o braku oceny (SMC 2024, NICE 2023, NCPE 2025, Medicinrådet 2025),
- jedną informację o odstąpieniu od oceny (AWTTC 2022).

Odnalezione organizacje, które oceniały produkt leczniczy Ultomiris, analizowały go we wskazaniu obejmującym leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG i z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR. Wyjątek stanowi NICE i Medicinrådet, które podały jedynie ogólne wskazanie – leczenie gMG – natomiast CDA-AMC, przy swojej ponownej ocenie (2024) dodatkowo doprecyzował, że ocena obejmowała gMG z kliniczną klasyfikacją miastonii MGFA od II do IV oraz z całkowitym wynikiem w skali MG-ADL ≥ 6 .

We Francji, Portugalii, Hiszpanii pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją Ultomiris zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną leku przy jednocześnie niewielkiej poprawie świadczonych usług medycznych (HAS 2023), jego użyteczność kliniczną (Infarmed 2025) oraz możliwość stosowania jako opcji terapeutycznej (MDS 2023).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwraca się uwagę na konieczność obniżki ceny leku (CDA-AMC 2024, ZIN 2023).

Kanadzie wydano negatywne rekomendacje refundacyjne, wskazując jako powód decyzji niepewność co do rzeczywistej korzyści terapeutycznej leku Ultomiris w porównaniu z terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej (CDA-AMC 2023). CDA-AMC zaleca, aby ocena w celu odnowienia refundacji była przeprowadzana co 6 miesięcy.

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris (rawulizumab)

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2023 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej obejmującej leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z autoimmunologiczną gMG u których występują przeciwciała przeciwko AChR i którzy nadal wykazują objawy.	Rekomendacja pozytywna Komisja uznaje, że korzyść kliniczna zapewniana przez Ultomiris (rawulizumab) jest istotna wyłącznie jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej obejmującej leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z autoimmunologiczną gMG u których występują przeciwciała przeciwko AChR i którzy pozostają objawowi. Komisja wydaje opinię: pozytywną w sprawie wpisania na listę produktów dopuszczonych do stosowania w instytucjach publicznych we wskazaniu wymienionym powyżej, negatywną w sprawie wpisania na listę produktów dopuszczonych do stosowania w instytucjach publicznych w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i>, AMM). Komisja dodatkowo uznaje, że Ultomiris (rawulizumab), stosowany jako uzupełnienie standardowego leczenia obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, zapewnia niewielką (kat. IV) poprawę świadczonych usług medycznych (fr. <i>amélioration du service médical rendu</i>, ASMR) w strategii terapeutycznej leczenia dorosłych pacjentów z autoimmunologiczną gMG, u których utrzymują się objawy związane z obecnością przeciwciał przeciwko AChR, z wyłączeniem rytuksymabu oraz leków immunosupresyjnych drugiej i kolejnych linii posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (Soliris [ekulizumab] i Vyvgart [efgartigimod alfa]). Podyktowane jest to: - brakiem dowodów wykazujących wyższość rawulizumabu nad placebo pod względem jakości życia, - niepewności co do długoterminowej skuteczności, - brak porównania z rytuksymabem lub ekulizumabem, gdy takie porównanie było możliwe; a także brak porównania z efgartigimodem alfa ze względu na równoległy rozwój kliniczny tych terapii.
Infarmed 2025 Portugalia	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG i z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR.	Rekomendacja pozytywna Stwierdzono, że nie wykazano dodatkowej wartości terapeutycznej rawulizumabu w porównaniu z rytuksymabem. Niemniej jednak uznano użyteczność kliniczną leku, w związku z czym zarekomendowano jego finansowanie zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa. Decyzję oparto na następujących przesłankach: - Nie było możliwe porównanie rawulizumabu z rytuksymabem ponieważ wnioskodawca nie przedstawił żadnych badań umożliwiających rzetelną ocenę takiego porównania. - Przedstawione badanie CHAMPION wykazało, że rawulizumab zapewnia dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu z placebo. Po zakończeniu etapu oceny farmakoterapeutycznej podmiot odpowiedzialny wystąpił o wycofanie wniosku o wstępną ocenę i zamknięcie postępowania.
MDS 2023 (Ministerio de Sanidad) Hiszpania	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciwko AChR.	Rekomendacja pozytywna CIPM (hisz. <i>Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>) zaproponowała włączenie leku Ultomiris do świadczeń farmaceutycznych w ramach publicznego systemu oraz jego finansowanie w leczeniu uzupełniającym do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z MGg (klasy II–IV według MGFA oraz MG-ADL ≥ 6) z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR, u których nie uzyskano kontroli choroby po zastosowaniu pirydostygminy, kortykosteroidów oraz co najmniej dwóch konwencjonalnych terapii immunosupresyjnych. Ponadto Komisja postanawia: - utrzymać cenę dostępnych postaci leku (300 g, 1100 g), corocznie dokonywać przeglądu sprzedaży oraz ustalonych cen w celu zapewnienia ich zgodności z obowiązującymi przepisami, a w razie potrzeby dokonać odpowiedniej korekty poprzez stosowne obniżki cen; - monitorowanie i kontrolowanie wydatków, które będzie realizowane za pomocą systemu informatycznego SEGUIMED i/lub innego dostępnego systemu. Producent będzie zobowiązany do rejestracji w tym systemie oraz do comiesięcznego przekazywania właściwych informacji dotyczących sprzedaży leku w ramach Narodowego Systemu Zdrowia (hisz. <i>Sistema Nacional de Salud</i>, SNS). AEMPS 2023 stwierdza na podstawie obecnie dostępnych danych, że rawulizumab może stanowić opcję terapeutyczną u dorosłych pacjentów z gMG w klasach II–IV według klasyfikacji MGFA, z obecnością przeciwciał przeciwko

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
		AChR, u których inne dostępne metody leczenia nie są uznawane za odpowiednie. Rawulizumab powinien być stosowany jako leczenie uzupełniające wobec standardowej terapii gMG.
CDA-AMC 2024 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	<u>Wskazanie:</u> Leczenie dorosłych pacjentów z gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR. Ultomiris był badany u dorosłych pacjentów z gMG z kliniczną klasyfikacją miastonii MGFA od II do IV oraz z całkowitym wynikiem w skali MG-ADL ≥ 6. <u>Kryteria zwrotu kosztów</u> <u>żądane przez wnioskodawcę (niekoniecznie odzwierciedlają stanowisko CDA-AMC):</u> Leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko AChR-Ab+, a objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia AChEI, CS i/lub NSIST.	Rekomendacja pozytywna warunkowa CDA-AMC zaleca, aby lek Ultomiris był refundowany w ramach publicznych programów lekowych, jeśli spełnione zostaną określone warunki. <u>Uzasadnienie</u> - Dowody z badania klinicznego CHAMPION-MG wykazały, że w porównaniu z placebo leczenie preparatem Ultomiris wiązało się z istotną klinicznie poprawą w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów z gMG oraz zmniejszeniem nasilenia choroby u pacjentów, u których objawy utrzymywały się pomimo stosowania stabilnych dawek standardowego leczenia. - Ultomiris spełnił część zidentyfikowanych potrzeb pacjentów, ponieważ poprawia zdolność do wykonywania codziennych czynności oraz zmniejsza nasilenie gMG, a także może zapewnić większą wygodę dzięki dłuższym odstępom między infuzjami (np. potencjalnie w porównaniu z niektórymi schematami dożylnego podawania immunoglobulin). - Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych przeprowadzonej przez CDA-AMC, Ultomiris nie stanowi opłacalnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy obowiązującej publicznej cenie katalogowej. W związku z tym konieczna jest obniżka ceny. <u>Warunki refundacji</u> - Dorośli pacjenci z gMG spełniający wszystkie poniższe kryteria: - dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał anty-AChR - wyjściowy wynik MG-ADL ≥ 6 - choroba w klasie MGFA od II do IV - utrzymujące się objawy pomimo stosowania stabilnych dawek leczenia standardowego, obejmującego inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. <i>acetylcholinesterase inhibitor</i>, AChEI), kortykosteroidy (ang. <i>corticosteroid</i>, CS) i/lub terapię niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (ang. <i>nonsteroidal immunosuppressant therapy</i>, NSIST) - szczepienie przeciwko zakażeniom meningokokowym. - Leczenia rawulizumabem nie należy rozpoczynać: - w trakcie zaostrożenia gMG lub przełomu miastenicznego - w ciągu 12 miesięcy od wykonania tymektomii. - Lekarz musi wykonać pomiary w skali MG-ADL i przedstawić wynik na początku badania. - Maksymalny okres ważności wstępnego zezwolenia wynosi 6 miesięcy. - Refundacja leczenia rawulizumabem powinna być kontynuowana, jeżeli po początkowych 6 miesiącach leczenia zostanie udokumentowana poprawa wyniku MG-ADL o 2 punkty lub więcej. - W przypadku kolejnego przedłużenia refundacji, lekarz prowadzący musi przedstawić dowód, że uzyskana po pierwszych 6 miesiącach terapii rawulizumabem poprawa wyniku MG-ADL została utrzymana. Ocena w celu odnowienia refundacji powinna być przeprowadzana co 6 miesięcy. - Rawulizumab powinien być przepisywany przez neurologa posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z gMG lub stosowany w porozumieniu z takim specjalistą. - Rawulizumab nie powinien być stosowany jednocześnie z rytuksymabem, efgartigimodem alfa oraz/lub inhibitorami dopełniacza, takimi jak ekulizumab. - Obniżka ceny. - Należy uwzględnić opłacalność ekonomiczną wdrożenia leczenia rawulizumabem w skojarzeniu ze standardową opieką.
ZIN 2023 (Zorginstituut Nederland) Królestwo Niderlandów	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z oporną postacią gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR	Rekomendacja pozytywna warunkowa ZIN zaleca włączenie Ultomiris (rawulizumab) do podstawowego programu lekowego w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem, że cena netto leczenia rawulizumabem po pomyślnych negocjacjach cenowych nie będzie wyższa niż cena netto leczenia ekulizumabem. Jednocześnie Komisja Doradcza ds. Programów (nl. <i>Adviescommissie Pakket</i>, ACP) wskazała, aby cena leczenia była niższa, gdy dla tego samego wskazania dostępnych jest więcej terapii. Dodatkowo, rozszerzenie wskazania dla rawulizumabu prowadzi do zwiększenia rynku zbytu oraz większego wolumenu stosowania. Dlatego wynegocjowana cena rawulizumabu dla już wcześniej

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
		uzgodnionych wskazań powinna stanowić punkt wyjścia, ponieważ rozszerzenia wskazań nie powinny wiązać się ze wzrostem cen. <u>Uzasadnienie:</u> Przyjmując, że ekulizumab jest obecnie lekiem refundowanym i jest stosowany u wybranej grupy pacjentów w ramach ustaleń dotyczących właściwego (racjonalnego) użycia, a rawulizumab i ekulizumab mają porównywalną skuteczność, przy czym rawulizumab może być podawany z mniejszą częstotliwością, zaleca się włączenie rawulizumabu do programu lekowego. Jednakże ZIN zaleca uwzględnienie rawulizumabu w programie lekowym wyłącznie pod warunkiem, że zarówno cena netto leczenia rawulizumabem po pomyślnych negocjacjach cenowych z podmiotem odpowiedzialnym nie będzie wyższa niż cena netto leczenia ekulizumabem, jak i że obowiązujące porozumienie zostanie zmienione poprzez dodanie rawulizumabu. Rawulizumab jest zmodyfikowaną wersją ekulizumabu o terapeutycznie równoważnej wartości. Ponieważ rawulizumab ma taką samą wartość terapeutyczną jak ekulizumab, nie powinien kosztować więcej niż ekulizumab. Należy przy tym uwzględnić, że wprowadzenie przyszłych biopodobnych wersji ekulizumabu może doprowadzić do obniżenia jego ceny. Taka obniżka ceny powinna również mieć wpływ na cenę rawulizumabu, tak aby także w przyszłości rawulizumab nie był droższy niż ekulizumab. W celu wspierania takiej obniżki cen należałoby rozważyć ponowne negocjacje w momencie wprowadzenia leków biopodobnych. Rozszerzenia wskazań prowadzą do zwiększenia rynku zbytu i wolumenu sprzedaży. Dlatego wynegocjowana cena rawulizumabu dla wcześniej uzgodnionych wskazań powinna stanowić punkt wyjścia, gdyż rozszerzenia wskazań w tym przypadku nie powinny wiązać się ze wzrostem ceny. Możliwe są również kolejne rozszerzenia wskazań dla rawulizumabu, co także powinno zostać uwzględnione w negocjacjach cenowych.
CDA-AMC 2023 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	<u>Wskazanie:</u> Leczenie dorosłych pacjentów z gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR. <u>Kryteria zwrotu kosztów</u> <u>żądane przez</u> <u>wnioskodawcę</u> <u>(niekoniecznie</u> <u>odzwierciedlają</u> <u>stanowisko CDA-AMC):</u> j.w.	Rekomendacja negatywna CDA-AMC zaleca, aby lek Ultomiris nie był refundowany w ramach publicznych programów lekowych. <u>Uzasadnienie</u> - Chociaż dowody z badania klinicznego CHAMPION sugerowały, że Ultomiris przyczyniał się do poprawy funkcjonowania w codziennych czynnościach oraz zmniejszenia nasilenia choroby gMG po 26 tygodniach, nie jest pewne, czy leczenie immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressive therapy</i>, IST) było zoptymalizowane w momencie włączenia pacjentów do badania. - Opinie pacjentów i klinicystów wskazywały na niezaspokojoną potrzebę u pacjentów z gMG, którzy mają objawy, ale nie są uznawani za opornych na IST. - Badanie CHAMPION nie dostarczyło dowodów na skuteczność ani szkodliwość leku Ultomiris w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej, takimi jak rytuksymab, immunoglobuliny dożylnie oraz wymiana osocza. W związku z tym potencjalna korzyść terapeutyczna w porównaniu z leczeniem aktualnie stosowanym w praktyce klinicznej pozostaje nieznana.
G-BA 2023 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG i dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AChR.	Ocena G-BA jest oceną korzyści stosowania leku Ultomiris. Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści rawulizumabu jako terapii dodatkowej do leczenia standardowego w porównaniu z właściwą terapią porównawczą (ekulizumab - u pacjentów z postacią oporną lub efgartigimod alfa) nie została wykazana. Nie wykazano także żadnych dodatkowych korzyści w zakresie stosowania rawulizumabu, opierając się na wynikach z punktów końcowych z badań klinicznych, ze względu na brak danych nadających się do oceny. Decyzję wydano w oparciu o ocenę IQWiG 2023, która stanowi część całego postępowania dotyczącego wczesnej oceny korzyści. W raporcie IQWiG 2025 oceniano informacje w zakresie: oceny korzyści ze stosowania rawulizumabu, liczby pacjentów w populacji docelowej objętej publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV) oraz kosztów terapii ponoszonych przez GKV. Ocena IQWiG 2023 dotycząca dodatkowych korzyści terapeutycznych – w związku z brakiem odpowiednich danych, nie udowodniono dodatkowych korzyści terapeutycznych rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem lub odpowiednią terapią standardową u dorosłych pacjentów z oporną gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR.
SMC 2024	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej	Brak oceny

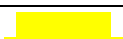
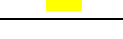
Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
(Scottish Medicines Consortium) Szkocja	u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.	W związku z brakiem złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, Ultomiris (rawulizumab) w przedmiotowym wskazaniu nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland.
NICE 2023 (National Institute for Health and Care Excellence) Anglia	Leczenie gMG.	Brak oceny NICE nie może wydać rekomendacji dotyczącej stosowania Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu gMG u dorosłych. Wynika to z faktu, że wnioskodawca wycofał dowody przedłożone w ramach oceny. Zdaniem wnioskodawcy technologia ta prawdopodobnie nie stanowi opłacalnego wykorzystania zasobów NHS. NICE dokona ponownego przeglądu swojego stanowiska, jeśli firma zdecyduje się ponownie przedłożyć wniosek wraz z odpowiednimi dowodami.
NCPE 2025 (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko AChR.	Brak oceny Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania rawulizumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
Medicinerådet 2025 Dania	gMG.	Brak oceny Wnioskodawca wycofał swój wniosek. W związku z tym postępowanie zostało przerwane.
AWTTC 2022 (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) Walia	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciwko AChR.	Odstąpiono od oceny Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE.

Wykaz skrótów: AChEI, inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitor*); AChR, receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); ACP, Komisja Doradcza ds. Programów (nl. *Adviescommissie Pakket*); AEMPS, *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*; AMM, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (fr. *autorisation de mise sur le marché*); ASMR, poprawa świadczonych usług medycznych (fr. *amélioration du service médical rendu*); CIPM, *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*; CS, kortykosteroidy (ang. *corticosteroid*); EFG, efgartigimod alfa; GKV, publiczne ubezpieczenie zdrowotne (niem. *gesetzliche Krankenversicherung*); gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); HTA, ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*); IST, leczenie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapy*); MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; NHS, *National Health Service*; NSIST, terapia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (ang. *nonsteroidal immunosuppressant therapy*).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dawka leku	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Belgia	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej pierwszoliniowej		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej pierwszoliniowej		
Bułgaria	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG - zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG - zgodnie z ChPL		
Chorwacja	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Cypr	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Czechy	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Dania	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Estonia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Finlandia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Francja	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej pierwszoliniowej		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej pierwszoliniowej		
Grecja	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
Hiszpania	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu sterydoterapii i co najmniej 2 leków immunosupresyjnych		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu sterydoterapii i co najmniej 2 leków immunosupresyjnych		
Holandia	300 mg	Tak	Tak	Wskazany w opornej gMG		
	1100 mg	Tak	Tak	Wskazany w opornej gMG		
Irlandia	300 mg	Nie	Nie	N/A		

Państwo	Dawka leku	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	1100 mg	Nie	Nie	N/A		
Islandia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Liechtenstein	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Litwa	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Luksemburg	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
Łotwa	300 mg	Tak	Nie	W leczeniu gMG - zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Nie	W leczeniu gMG - zgodnie z ChPL		
Malta	300 mg	Nie	Nie	N/A		
	1100 mg	Nie	Nie	N/A		
Niemcy	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
Norwegia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Portugalia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Rumunia	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Słowacja	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
Słowenia	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG zgodnie z ChPL		
Szwajcaria	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Szwecja	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Węgry	300 mg	Tak	Nie	N/A		
	1100 mg	Tak	Nie	N/A		
Włochy	300 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu 2 leków immunosupresyjnych, w tym sterydu		
	1100 mg	Tak	Tak	W leczeniu gMG, wskazany po zastosowaniu 2 leków immunosupresyjnych, w tym sterydu		

Wykaz skrótów: ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); N/A, nie dotyczy (ang. *not applicable*).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ultomiris w dawce 300 mg i 1100 mg (stan na 02.06.2026 r.) jest finansowany w jedenastu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Belgii, Bułgarii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Luksemburgu, Niemczech, Słowacji, Słowenii oraz Włoszech. Poziom refundacji nie został określony, wskazano natomiast, że refundacja realizowana jest w ramach narodowego systemu. Lek Ultomiris jest refundowany we wskazaniu leczenia gMG, przy czym zakres refundacji różni się pomiędzy krajami i obejmuje:

- leczenie zgodne z zapisami ChPL (Bułgaria, Grecja, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Słowacja, Słowenia),
- leczenie po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej pierwszoliniowej (Belgia, Francja),
- leczenie po zastosowaniu sterydoterapii i co najmniej dwóch leków immunosupresyjnych (Hiszpania),
- leczenie po zastosowaniu dwóch leków immunosupresyjnych, w tym sterydu (Włochy),
- leczenie opornej postaci gMG (Holandia).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) oraz stwierdzono wysoką aktywność choroby – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2025 r.
Analiza kliniczna (AKL)	Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) oraz stwierdzono wysoką aktywność choroby – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) oraz stwierdzono wysoką aktywność choroby – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2025 r.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) oraz stwierdzono wysoką aktywność choroby – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2025 r.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G.70.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie DOWM.4131.5.2026.2.KGr.

Badania pierwotne i wtórne

Bril 2023	Bril V. et al., Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: A Sub-Analysis of the Phase 3 CHAMPION MG Study According to Chronic IVIg Use at Study Entry. <i>Neurology</i> . 2023. 100(17 Supplement 2), https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000202224 [data dostępu: 19.06.2026].
Chen 2023	Chen H. et al., Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol</i> . 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226. PMID: 38022544; PMCID: PMC10663412., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10663412/pdf/fimmu-14-1280226.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Data on file 1	Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Protocol: ALXN1210-MG-306; Clinical Deteriorations During the Randomized-Controlled Period; Full Analysis Set; Table 14.2.3.7.1.1 (one page); Concomitant Immunosuppressant Therapies Used During the Randomized-Controlled Period; Table 14.1.5.12.2 (one page).
Data on file 2	Data on file. Parthan A. Ultomiris® (ravulizumab-cwvz) for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis. Global Value Dossier for Pricing & Reimbursement Submissions. Document Updated March 9, 2023.
Data on file 3	Data on file. Alexion. Data for subpopulation of patients who had received prior treatment with ≥2 ISTs.
EMA 2022	European Medicines Agency, Assessment report Ultomiris, International non-proprietary name: ravulizumab Procedure No. EMEA/H/C/004954/II/0026, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Habib 2024	Habib AA. et al., Time to response with ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis. <i>Eur J Neurol</i> . 2024 Dec;31(12):e16490. doi: 10.1111/ene.16490. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16490 [data dostępu: 19.06.2026].
Howard 2024	Howard JF Jr. et al. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. <i>Muscle & Nerve</i> . 2024;69(5):556-565. doi:10.1002/mus.28044, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.28044 [data dostępu: 19.06.2026].
Howard 2025	Howard JF Jr et al., First analysis of the Myasthenia Gravis SPOTLIGHT Registry: outcomes with eculizumab and ravulizumab. <i>J Neurol Sci</i> . 2025 Sep 15;476:123628. doi: 10.1016/j.jns.2025.123628., https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(25)00245-X/pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Huntemann 2025	Huntemann N. et al., C5 complement inhibition versus FcRn modulation in generalised myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2025 Mar 24;96(4):310-321. doi: 10.1136/jnnp-2024-334404. PMID: 39798960; PMCID: PMC12015038., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12015038/pdf/jnnp-96-4.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Katyal 2024	Katyal N. et al., Ravulizumab use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. <i>Front Neurol</i> . 2024 Jun 11;15:1378080. doi: 10.3389/fneur.2024.1378080. PMID: 38919970; PMCID: PMC11197931., Ravulizumab use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice [data dostępu: 19.06.2026].
Keller 2024	Keller M. et al., 505VP Safety and effectiveness of ravulizumab in gMG: evidence from a global registry. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 2024; Conference: WMS 2024 Annual Meeting. Prague Czechia. 43(Supplement 1) (no pagination), https://www.nmd-journal.com/action/showPdf?pii=S0960-8966%2824%2900811-3 [data dostępu: 19.06.2026].
Ma 2024	Ma Y. et al., The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>CNS Drugs</i> 38, 93–104 (2024).,.
Meisel 2023	Meisel A. et al., CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. <i>J Neurol</i> . 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37103755; PMCID: PMC10134722., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10134722/pdf/415_2023_Article_11699.pdf [data dostępu: 19.06.2026].

Muppidi 2023	Muppidi S. et al., Achievement of Improved Post-Intervention Status in Patients with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Ravulizumab during the CHAMPION MG Study. <i>Neurology</i> . 2023. 100(17 Supplement 2), https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000202156 [data dostępu: 19.06.2026].
Narayanaswami 2025a	Narayanaswami P. et al., Effectiveness and Safety of Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Updated Analysis from a Global Registry. <i>Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN</i> . 2025;104(7 Supplement 1), https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208771 [data dostępu: 19.06.2026].
Narayanaswami 2025b	Narayanaswami P. et al., Effectiveness and safety of ravulizumab in generalized Myasthenia Gravis (gMG): Updated analysis from a global registry. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> . 2025;52(Supplement 1):S39., https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/D63C13417B390FE10E04DC76F5D130E7/S0317167125102606a.pdf/p103-effectiveness-and-safety-of-ravulizumab-in-generalized-myasthenia-gravis-gmg-updated-analysis-from-a-global-registry.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
NCT03920293	Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis, <i>ClinicalTrials.gov</i> ID: NCT03920293, https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920293?tab=results [data dostępu: 19.06.2026].
Rossini 2025	Rossini E. et al., Ravulizumab for generalized Myasthenia Gravis: a multicenter real-life experience. <i>J Neurol</i> . 2025 May 14;272(6):396. doi: 10.1007/s00415-025-13127-8. PMID: 40366475; PMCID: PMC12078421., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12078421/pdf/415_2025_Article_13127.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Sacca 2023	Sacca F. et al., Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis, <i>European journal of neurology</i> , 2023. 30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872.2, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.15872 [data dostępu: 19.06.2026].
Stascheit 2025	Stascheit F. et al., Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2025 Jan;12(1):e200331. doi: 10.1212/NXI.0000000000200331. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39602677; PMCID: PMC11604103., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11604103/pdf/NXI-2024-100095.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Tandan 2025	Tandan R. et al., Assessment of Hospitalizations in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) before and during Treatment with Ravulizumab: Results from a Global Registry. <i>Neurology Conference: Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN</i> . 2025;104(7 Supplement 1), https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208772 [data dostępu: 19.06.2026].
Uzawa 2025	Uzawa A. et al., Impact of Prior Intravenous Immunoglobulin and Plasmapheresis on Eculizumab or Ravulizumab Treatment for Generalized Myasthenia Gravis: An Analysis of the MG SPOTLIGHT Registry, <i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i> 17, no. 1 (2026): e70017., https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen3.70017 [data dostępu: 19.06.2026].
Vilciu 2025	Vilciu C. et al., Real-World Case Series of Ravulizumab Use in Patients with Myasthenia Gravis in Romania. <i>Brain Sci</i> . 2025 Mar 28;15(4):350. doi: 10.3390/brainsci15040350. PMID: 40309792; PMCID: PMC12026451., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12026451/pdf/brainsci-15-00350.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Vu 2022	Vu T. et al., Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. <i>NEJM Evid</i> . 2022 May;1(5):EVIDoa2100066. doi: 10.1056/EVIDoa2100066. Epub 2022 Apr 26. PMID: 38319212., https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2100066 [data dostępu: 19.06.2026].
Vu 2023	Vu T. et al., Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> . 2023 Jun;270(6):3129-3137. doi: 10.1007/s00415-023-11617-1. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36890354; PMCID: PMC10188401., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10188401/pdf/415_2023_Article_11617.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Vu 2025	Vu TH. Et al., Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. <i>Eur J Neurol</i> , 32: e70158., https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.70158 [data dostępu: 19.06.2026].
Wang 2025	Wang L. et. Al., Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network. (2025) <i>Front. Immunol</i> . 16:1667249. doi: 10.3389/fimmu.2025.1667249, https://pdfs.semanticscholar.org/68d2/f11733b11b25526e011aaea77da28d0ab6b0.pdf [data dostępu: 19.06.2026].
Zhong 2024	Zhong H. et al., Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol</i> . 2024 Oct 28;15:1479685. doi: 10.3389/fneur.2024.1479685. PMID: 39529623; PMCID: PMC11551044., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11551044/pdf/fneur-15-1479685.pdf [data dostępu: 19.06.2026].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ABN 2025	Jacob S. et al., Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). <i>Pract Neurol</i> . 2025 Sep 12;25(5):422-437. doi: 10.1136/pn-2025-004655. PMID: 40940171. https://www.euroimmun.pl/wp-content/uploads/2026/01/British-Neurologists-Miastenia-Gravis-2025.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
AEMPS 2023	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-178-Ultomiris-ravulizumab-miastenia-gravis.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
AWMF 2024	Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF), Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, Registernummer: 030/087, https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrom_2025-01.pdf [data dostępu: 15.06.2026].

AWTTC 2022	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris3/ [data dostępu: 15.06.2026].
CDA-AMC 2023	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, https://www.cda-amc.ca/ravulizumab-2 [data dostępu: 15.06.2026], https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0765Ultomiris%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation%20August%2024%2C%202023%20revised.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
CDA-AMC 2024	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, https://www.cda-amc.ca/ravulizumab-4 [data dostępu: 15.06.2026], https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0855_Ultomiris_FINAL_Recommendation.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
PNS 2026	Cruz S. et al., Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. <i>Acta Med Port</i> 2025 Dec. 1539(1):62-75., https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24089/15828 [data dostępu: 15.06.2026].
De Bleecker 2024	De Bleecker JL, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. <i>Acta Neurol Belg</i> 124, 1371–1383 (2024), https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Fionda 2026	Fionda L, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. <i>Neurol Sci</i> 47, 353 (2026).
G-BA 2023	Gemeinsame Bundesausschuss, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/#dossier [data dostępu: 15.06.2026], https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Gilhus 2024	Jacob S. et al., Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update), <i>Practical Neurology</i> 2025;25:422-437. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16229 [data dostępu: 15.06.2026].
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag [data dostępu: 15.06.2026], https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
HNS 2025	Chroni E. et al., Treatment Recommendations For Myasthenia Gravis: A Consensus Paper Of The Hellenic Neurological Society, <i>Archives of Clinical Neurology</i> 34:2-2025, 18-50, https://www.jneurology.gr/ojs/index.php/aocn/article/view/402/364 [data dostępu: 15.06.2026].
Infarmed 2025	Infarmed, https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=11129361&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3Dultomiris%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch [data dostępu: 15.06.2026], https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+%28arquivamento%29+de+Ultomiris+%28ravulizumab%29/0ac53c6f-0488-eccf-57e7-20356fc4cb6f?version=1.0 [data dostępu: 15.06.2026].
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, https://www.iqwig.de/projekte/a22-115.html [data dostępu: 15.06.2026], Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis), https://www.iqwig.de/download/a22-115_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Kostera-Pruszczyk 2023	Kostera-Pruszczyk A., red. i in., 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/2023/05/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
MDS 2023	Ministerio de Sanidad, https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUE_RDOS_CIPM_237.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Medicinrådet 2025	Medicinrådet, https://medicinraadet.dk/tilbaetrukket/laegemidler-og-indikationsudvelser/q-t/ravulizumab-ultomiris-generaliseret-myasthenia-gravis-gmg [data dostępu: 15.06.2026].
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics, https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-hta-id-25012/# [data dostępu: 15.06.2026].
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Ravulizumab for treating generalised myasthenia gravis (terminated appraisal) Technology appraisal guidance [TA940], https://www.nice.org.uk/guidance/ta940 [data dostępu: 15.06.2026], https://www.nice.org.uk/guidance/ta940/resources/ravulizumab-for-treating-generalised-myasthenia-gravis-terminated-appraisal-pdf-82615661817541 [data dostępu: 15.06.2026].
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-nonsub-smc2657/ [data dostępu: 15.06.2026], https://scottishmedicines.org.uk/media/8104/ravulizumab-ultomiris-gmg-non-sub-final-jan-2024-for-website.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
SSN 2024	Cortes-Vicente E. et al., 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 [data dostępu: 15.06.2026].

	Wiendl H. et al., Guideline for the management of myasthenic syndromes. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2023 Dec 26;16:17562864231213240. doi: 10.1177/17562864231213240. Erratum in: <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Apr 30;17:17562864241246400. doi: 10.1177/17562864241246400. PMID: 38152089; PMCID: PMC10752078. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10752078/pdf/10.1177_17562864231213240.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Wiendl 2023	Erratum to Guideline for the management of Myasthenic Syndromes. <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i> . Vol. 16(1): 1-31. DOI 10.1177/17562864231213240. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Apr 30;17:17562864241246400. doi: 10.1177/17562864241246400. Erratum for: <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2023 Dec 26;16:17562864231213240. doi: 10.1177/17562864231213240. PMID: 38694710; PMCID: PMC11062210. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11062210/pdf/10.1177_17562864241246400.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/12/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-voor-de-behandeling-van-volwassen-patienten-met-myasthenia-gravis [data dostępu: 15.06.2026], https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2023/12/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-voor-de-behandeling-van-volwassen-patienten-met-myasthenia-gravis/Pakketadvies+sluisgeneesmiddel+ravulizumab+%28Ultomiris%C2%AE%29+voor+de+behandeling+van+volwassen+pati%C3%ABnten+met+myasthenia+gravis.pdf [data dostępu: 15.06.2026].
Pozostałe publikacje	
AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/fda-adverse-event-monitoring-system-aems-public-dashboard [data dostępu: 15.06.2026].
ChPL Ultomiris	Produktu Leczniczego Ultomiris (data ostatniej aktualizacji: 22.10.2025), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 17.06.2026].
Cochrane Collaboration	Higgins JPT et al., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024, www.cochrane.org/handbook [data dostępu: 21.06.2026]. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 2021. https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials , [data dostępu: 17.06.2026].
Dewilde 2023a	Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. <i>BMJ Open</i> . 2023;13(1):e066445. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066445. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720569/ [data dostępu: 23.06.2026].
Dewilde 2023b	Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. 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 <i>Adv Ther</i> . 2023;40(10):4377-4394. doi: 10.1007/s12325-023-02604-z. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37490259/ [data dostępu: 23.06.2026]
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 17.06.2026].
Obwieszczenie MZ	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 [data dostępu: 17.06.2026].
Petersson 2025	Petersson M, Wu J, Berggren F, et al. Impact of disease activity on quality of life and EQ-5D-3L score in myasthenia gravis: results from the Swedish MG registry. <i>J Neurol</i> . 2025;272(9):562. Published 2025 Aug 7. doi: 10.1007/s00415-025-13298-4. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12331842/ [data dostępu: 23.06.2026]
Sterne 2019	Sterne J. et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials, <i>BMJ</i> 2019;366:l4898. https://www.bmj.com/content/bmj/366/bmj.l4898.full.pdf [data dostępu: 17.06.2026].
Szczekliak 2023	Interna Szczeklika. 2023. Medycyna praktyczna.
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 16.06.2026].