



IGNORANTIA NOCET

Imaavy[®] (nipokalimab) w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 3.06.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

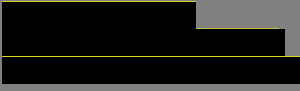
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 3.06.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DOWM.4131.6.2026.2.KGr z dnia 28 kwietnia 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
	
	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis ograniczeń i dyskusji - Podsumowanie wyników - Analiza statystyczna - Definicje punktów końcowych - Charakterystyka badań pierwotnych - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Ocena jakości badań
	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań  - Charakterystyka badań wtórnych - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

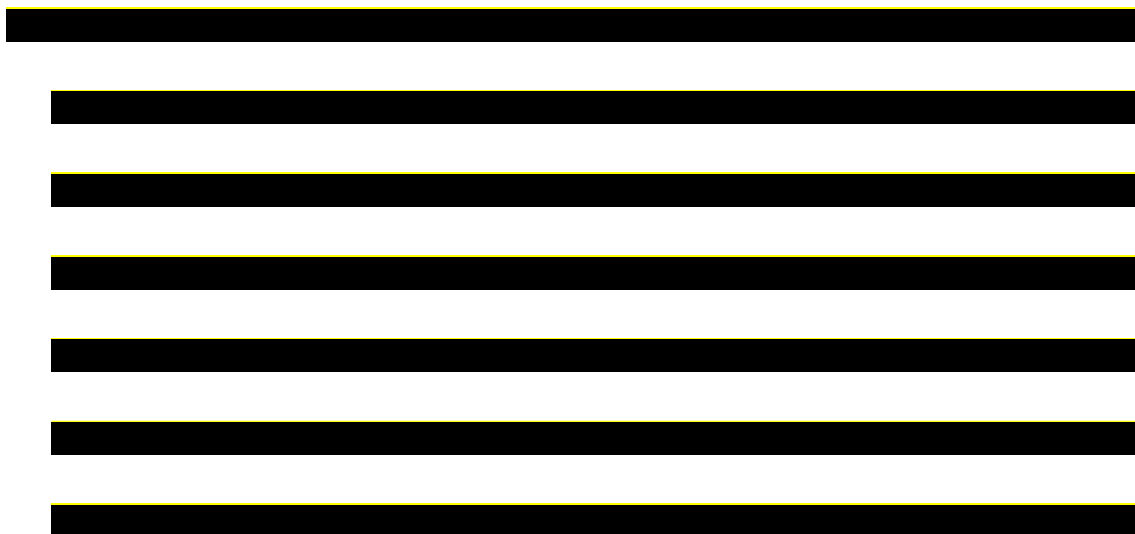
Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	15
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań	24
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Przegląd systematyczny dla nipokalimabu	25
3.4.1. Strategia wyszukiwania	25
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.4.3. Proces selekcji publikacji.....	29
3.4.4. Badania włączone	33



3.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	67
3.6.1. Zasady ogólne.....	67
3.6.2. Plan analizy statystycznej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	70
3.7. Ocena jakości informacji	79
3.7.1. Badanie <i>Vivacity-MG3</i>	79
3.8. Zasady ekstrakcji danych	82
4. Ocena skuteczności eksperymentalnej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>.....	84
4.1. Wynik MG-ADL	85
4.1.1. Kontrola choroby w skali MG-ADL.....	90
4.1.2. Minimalna ekspresja objawów (MSE).....	96
4.2. Wynik QMG.....	98
4.2.1. Zmiana wyniku w skali QMG	98
4.2.2. Występowanie istotnej poprawy wyniku	103
4.3. Złożona odpowiedź	105
4.4. Całkowite stężenie IgG.....	107
4.5. Ocena zmęczenia	108
4.5.1. Zmiana wyniku Neuro-QoL.....	109
4.5.2. Trwała MWPI w wyniku Neuro-QoL.....	111

4.5.3. Odpowiedź w skali PGIS/PGIC	112
4.6. Jakość życia i satysfakcja z leczenia.....	114
4.6.1. EQ-5D-5L VAS.....	114
4.6.2. TSQM-9	115
4.6.3. MG-QoL15r	116
5. Długoterminowa skuteczność eksperymentalna – badanie <i>Vivacity-MG3</i>.....	117
5.1. Wynik MG-ADL	117
5.1.1. MCI w skali MG-ADL.....	119
5.1.2. Minimalna ekspresja objawów.....	120
5.2. Wynik QMG.....	122
5.3. Całkowite stężenie IgG.....	123
6. Skuteczność eksperymentalna – badanie <i>Vibrance-mg</i>.....	124
6.1. Całkowite stężenie IgG w surowicy	125
6.2. Zmiana wyniku MG-ADL	126
6.2.1. Minimalna ekspresja objawów.....	127
6.3. Zmiana wyniku QMG.....	128
7. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie <i>Vivacity-MG3</i>.....	130
7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	130
7.2. Ciężkie TEAE.....	134
7.3. TEAE	139
8. Długoterminowe bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie <i>Vivacity-MG3</i> .	142
8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	142

9. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie *Vibrance-mg* 145

9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem 145

9.2. TEAE 146

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka 166

12.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2025*..... 166

13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 167

13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL 167

13.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	167
13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	171
13.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	172
13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	173
13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy <i>ADRReports</i> , <i>WHO UMC</i> oraz <i>FAERS</i>	173
14. Ograniczenia.....	175
14.1. Porównanie bezpośrednie	175
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	180
15.1. Porównanie bezpośrednie	180
15.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	185
15.4. Wnioski	185
16. Dyskusja	187
17. Załączniki	196
17.1. Badanie <i>Vivacity-MG3</i>	196
17.1.1. Wynik w skali MG-ADL i QMG.....	196
17.1.2. Stężenie IgG	202
17.1.3. Stężenie cholesterolu i albuminy	203
17.1.4. Ryzyko CV – SCORE2.....	205
17.1.5. Profil bezpieczeństwa ogółem – dane dodatkowe	206

17.2. Badanie II fazy – <i>Vivacity-MG</i>	209
17.2.1. <i>Vivacity-MG</i>	209
17.2.2. Zasady ekstrakcji	212
17.2.3. Skuteczność eksperymentalna – badanie <i>Vivacity-MG</i>	212
17.2.4. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie <i>Vivacity-MG</i>	218
17.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	239
17.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	240
17.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	242
17.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	249
17.8. Opis badania wtórnego <i>Smith 2025</i>	252
17.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	256
17.9.1. <i>Vivacity-MG3</i> , <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	256
17.9.2. <i>Vibrance-MG</i>	263
17.9.3. Ocena jakości badań randomizowanych	266
17.9.4. <i>Vivacity-MG3</i>	266
17.10. Skale oceny jakości badań	270
17.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	281

17.12.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	282
18.	Spis tabel	284
19.	Spis rysunków	290
20.	Bibliografia.....	294
20.1.	Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	294
20.1.1.	SLR dla nipokalimabu	294
20.2.	Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA – SLR dla nipokalimabu	296
20.3.	Pozostałe referencje bibliograficzne	297

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AChE	ang. acetylcholinesterase – acetylocholinoesteraza
AChR	ang. acetylcholine receptor – receptor acetylocholiny
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. adverse events of special interest – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
anty-AChR	ang. antibodies against acetylcholine receptor – przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny
anty-LRP4	ang. antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 – przeciwciała przeciwko białku 4 związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości
anty-MuSK	ang. antibodies against muscle-specific tyrosine kinase – przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	ang. area under the curve – pole pod krzywą
AWA	analiza weryfikacyjna
AWMF	ang. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) – Zrzeszenie Naukowych Towarzystw Medycznych w Niemczech
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
CDSR	ang. Cochrane Database of Systematic Reviews – centralny rejestr przeglądów systematycznych Cochrane
CENTRAL	ang. Cochrane Central Register of Controlled Trials – centralny rejestr kontrolowanych badań klinicznych Cochrane
CFB	ang. change from baseline – zmiana względem wartości początkowej
CHMP	ang. Committee for Medicinal Products for Human Use – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CHOL	cholesterol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
COVID-19	ang. Coronavirus Disease 2019 – choroba wywołana przez koronawirusa 2019
CrI	ang. credible interval – przedział wiarygodności
CsA	cyklosporyna A
C-SSRS	ang. Columbia-Suicide Severity Rating Scale – Skala do Oceny Zachowań Samobójczych Columbia
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events - Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
DB	ang. double blind – podwójne zaślepienie

Skrót	Rozwinięcie
DCO	ang. data cut-off – data odcięcia danych
DEX	deksametazon
eCRF	ang. electronic case report form – elektroniczny formularz sprawozdania z opisu przypadku
EFG	efgartigimod alfa
EKG	elektrokardiogram
ELISA	ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – test immunoenzymatyczny
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. European Public Assessment Report – Europejski Publiczny Raport Oceny
EQ-5D-5L	ang. European Quality of Life Group, 5 Dimension, 5 Level version – narzędzie do oceny jakości życia związanego ze stanem zdrowia, wersja 5.-wymiarowa, 5.-poziomowa
EQ-5D-5L-VAS	ang. European Quality of Life Group, 5 Dimension, 5 Level version, Visual Analogue Scale – narzędzie do oceny jakości życia związanego ze stanem zdrowia, wersja 5.-wymiarowa, 5.-poziomowa, wizualna skala analogowa
ESS	ang. effective sample size – efektywna wielkość próby
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
FAERS	ang. FDA Adverse Event Reporting System – baza danych dotycząca zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA
FcRn	ang. neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor – noworodkowy receptor Fc
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GCP	ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	ang. generalized myasthenia gravis – uogólniona miastenia (rzekomoporażna)
HDL	ang. high density lipoprotein – lipoproteina o wysokiej gęstości
HRQoL	ang. Health-Related Quality Of Life – jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v./IV	ang. intravenous – dożylnie
Ig	ang. immunoglobulin – immunoglobulina
IgA	immunoglobulina typu A
IgE	immunoglobulina typu E
IgG	immunoglobulina typu G
IgM	immunoglobulina typu M
IHE	ang. Institute of Health Economics – Instytut Ekonomiki Zdrowia
IL	interleukina
IPD	ang. individual patient data – indywidualne dane chorych
IQR	ang. interquartile range – rozstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
ITC	ang. indirect treatment comparison – pośrednie porównanie leczenia
ITT	ang. intention-to-treat – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
IVIg	ang. intravenous immunoglobulin – immunoglobulina w podaniu dożylnym
LD	ang. loading dose – dawka nasycająca
LDL	ang. Low-Density Lipoprotein – lipoproteiny o niskiej gęstości
LRP4	ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 4 – białko 4 związane z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości
LS	ang. least-square – metoda najmniejszych kwadratów
LSM	ang. least square mean – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. Least Squares Mean Difference – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów LSM
MACE	ang. major adverse cardiovascular event – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe
MAIC	ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MAR	ang. missing-at-random – brakujące losowo
MCI	ang. meaningful clinical improvements – istotna klinicznie poprawa stanu chorego
MCSE	ang. Monte Carlo standard error – błąd standardowy oszacowany metodą Monte Carlo
MD	ang. mean difference – różnica średnich
MedDRA	ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities – Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych
MeSH	ang. Medical Subject Headings – hasła przedmiotowe z zakresu medycyny
MG	ang. myasthenia gravis – miastenia rzekomoporaźna
MG-ADL	ang. Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living – Skala Czynności Dziennych w Miastonii
MG-ADLr	ang. Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living responders – chorzy spełniający kryteria odpowiedzi w skali MG-ADL
MGC	ang. Myasthenia Gravis Composite – kompozytowy wskaźnik miastonii
MGFA	ang. Myasthenia Gravis Foundation of America – Amerykańska Fundacja Miastonii
MG-QoL15	ang. 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale – 15-punktowa Skala Jakości Życia w Miastonii Gravis
MMF	mykofenolan mofetylu
MMRM	ang. Mixed Effects Model for Repeated Measures – model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów
MPI	ang. minimum point improvement – minimalna poprawa punktowa
MSE	ang. minimal symptom expression – minimalna ekspresja objawów
MSOM	ang. moderate-to-severe ocular manifestations – podgrupa chorych z umiarkowanymi do ciężkimi objawami ocznymi
MTX	metotreksat
MuSK	ang. muscle-specific tyrosine kinase – kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni
MWPI	ang. meaningful within person improvement – istotna poprawa w kontekście jakości życia danego chorego
MZ	Minister Zdrowia
N	całkowita liczba chorych
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie określono
Neuro-QoL	ang. Quality of Life in Neurological Disorders – kwestionariusz do oceny jakości życia w zaburzeniach neurologicznych
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – Narodowe Instytuty Zdrowia
NIP	nipokalimab
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. Network Meta Analysis – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. number needed to harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. number needed to treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	obserwacja
OLE	ang. Open-Label Extension – otwarta faza przedłużona badania
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
PGIC	ang. patient global impression of change – samoocena chorego dotycząca zmiany nasilenia objawów
PGIS	ang. patient global impression of severity – samoocena chorego dotycząca nasilenia objawów
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	farmakokinetyka
PLC	placebo
PLEX	ang. plasma exchange – wymiana osocza
PML	ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PN	prawdopodobnie nie
PRISMA	ang. PRISMA for systematic review protocols – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PRO	ang. Patient-Reported Outcomes – wyniki zgłaszane przez chorych
PT	prawdopodobnie tak
P-Y	ang. patient-years – pacjento-lata
Q2W	ang. every 2 weeks – co 2 tygodnie
Q4W	ang. every 4 weeks – co 4 tygodnie
Q8W	ang. every 8 weeks – co 8 tygodni
QMG	ang. Quantitative Myasthenia Gravis – Ilościowa Skala Miastonii
QMGr	ang. Quantitative Myasthenia Gravis Respondents – chorzy spełniający kryteria odpowiedzi w skali QMG
QoL	ang. quality of life – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
QW	co tydzień
RAW	rawulizumab
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
ROZ	rozanoliksyzumab
RR	ang. risk ratio - wskaźnik ryzyka
RTX	rytuksymab
s.c.	ang. subcutaneous – podskórnie
SAE	ang. severe adverse events – poważne zdarzenia niepożądane
SCIg	ang. subcutaneous immunoglobulin – immunoglobulina podawana podskórnie
SCORE2	ang. Systematic Coronary Risk Evaluation 2 – Systematyczna ocena ryzyka wieńcowego 2
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SE	ang. standard error – błąd standardowy
SLR	ang. Systematic Literature Review – przegląd systematyczny literatury
SOC	ang. Standard of Care – konwencjonalne leczenie standardowe
SUCRA	ang. surface under the cumulative ranking curve – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową
TAK	takrolimus
TEAE	ang. treatment-emergent adverse event – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia
TSQM	ang. treatment satisfaction questionnaire for medication – kwestionariusz satysfakcji z leczenia farmakologicznego
UE	Unia Europejska
URPLWMPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. United States of America – Stany Zjednoczone Ameryki
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZIL	zilukoplan

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Imaavy® (nipokalimab) stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Produkt leczniczy Imaavy® jest wskazany do stosowania jako terapia dodana do standardowej terapii, w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 r.ż. i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Imaavy®*, ale charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana i zawężona¹ zapisami uzgodnionego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Problem zdrowotny

Miastenia, jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną. W wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego u chorych występują patogenne autoprzeciwciała IgG, które atakują receptory na powierzchni mięśni m.in. przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin lub receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. Około 85% wszystkich chorych z gMG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR, a około 5–8% na obecność przeciwciał anty-MuSK.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Imaavy®. Nipokalimab (NIP) stosuje się jako terapię dodaną do standardowej terapii.

Dawkowanie i sposób podawania:

Pojedyncza dawka początkowa wynosi 30 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca (co 2 tygodnie) to 15 mg/kg mc.

Lek należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej przy użyciu zestawu do infuzji z wbudowanym lub dodatkowym filtrem.

¹ Zgodnie z treścią uzgodnionej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) wyłącznie po nieskuteczności stosowania rytuksymabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL.

KOMPARATORY

Jako komparatory dla leku Imaavy® wskazano:

- **efgartigimod alfa, rawulizumab** – w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR;
- **terapię standardową** (SOC) obejmującą m.in. inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (np. prednizon), leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu)
 - w populacji młodzieży od 12 r.ż. oraz
 - w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej, jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali MG-ADL;
- ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG;
- ocena jakości życia (np. EQ-5D-5L);
- stężenie IgG;
- ocena zmęczenia (np. Neuro-QoL-Fatigue, PGI-S/PGI-C);
- satysfakcja z leczenia (np. TSQM-9);
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- badania jednoramienne;
- badania, w których udział brało co najmniej 5 chorych w grupie;
- publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Do analizy włączono:

- opracowania wtórne: 7 publikacji: *Jacob 2026* wraz z publikacją *Gilhus 2025*, *Akhtar 2025*, *Chen 2023*, *Li 2024*, *Ma 2024*, *Zhong 2024*;
- badania dla nipokalimabu: 3 badania pierwotne (16 publikacji): *Vibrance-mg*, *Vivacity-MG3*, *Vivacity-MG3 OLE*;
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa: 6 dokumentów (*ADRRReports 2026*, *ChPL Imaavy®*, *FDA 2025*, *FAERS 2026*, *WHO UMC 2026* oraz *EMA 2025*).

Dodatkowo uwzględniono przegląd systematyczny *Smith 2025*. Odstąpiono od szczegółowej oceny niniejszego przeglądu, gdyż odnaleziono dla niego opublikowane dane jedynie w formie posteru konferencyjnego. Przegląd ten nie spełnia zatem kryteriów włączenia do niniejszej analizy, a dane z tego przeglądu przedstawiono pogładowo.

W celach poglądowych, przedstawiono w raporcie również wyniki badania II fazy dla NIP stosowanego u dorosłych chorych z gMG – publikacja *Antozzi 2024*. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy (zgodnie z PICO) dlatego dane z tego badania przedstawiono wyłącznie dodatkowo.



WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Vivacity-MG3

W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego, w badaniu Vivacity-MG3 stwierdzono statystycznie istotnie większe uśrednione zmniejszenie całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowej w tygodniach 22., 23. i 24. dla grupy NIP+SOC w porównaniu z PLC+SOC w populacji ogółem. Należy zauważyć, iż średnia różnica na korzyść grupy NIP + SOC była istotna statystycznie już w pierwszym tygodniu obserwacji. **Wyniki w podgrupach (populacje MuSK+ i AChR+) były spójne z wynikami w populacji ogółem dla tego punktu końcowego.**

Analizowano także częstość występowania kontroli choroby w skali MG-ADL. Zaobserwowano w grupie badanej klinicznie trwałą poprawę o ≥ 2 punkty w uśrednionym całkowitym wyniku MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. w porównaniu z wartością początkową, a różnica między grupami NIP+SOC oraz PLC+SOC była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Nipokalimab wykazał także szybkie i trwale obniżenie stężenia IgG.

W porównaniu z grupą otrzymującą PLC + SOC, w grupie otrzymującej NIP + SOC już w 2. tygodniu zaobserwowano większą poprawę wyniku w stosunku do wartości początkowej w zakresie zmęczenia na podstawie wyniku kwestionariusza Neuro-QoL.

Co ważne, utrzymywanie się korzystnego wpływu wynikającego ze stosowania NIP wykazano również w fazie przedłużonej badania.

Vibrance-mg

Według autorów badania, po zastosowaniu nipokalimabu zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych po 24 tyg. była istotna statystycznie – redukcja wyniku wynosiła ok. 69%. Klinicznie istotną redukcję wyniku MG-ADL oraz QMG względem wartości początkowych zaobserwowano już w 4. tygodniu badania i utrzymywała się ona do 24. tygodnia obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela

Ocena skuteczności terapii NIP+SOC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	N	PLC + SOC	N
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24., LSM (SE)	24 tyg.	-4,70 (0,33)	77	-3,25 (0,34)	76
	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym QMG w tygodniach 22. i 24, LSM (SE)		-4,86 (0,50)	77	-2,05 (0,50)	76
	Poprawa o ≥ 2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową, n (%)		53 (68,8)	77	40 (52,6)	76
	Wczesna odpowiedź tj. poprawa o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL w 1. i/lub 2. tygodniu w porównaniu z wartością początkową, n (%)		48 (62,3)	77	41 (53,9)	76
Vibrance-mg (ab. konf.)	Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych, średnia (SE) [%]		-68,98 (7,56)	5*	n/d	

Strober 2025)	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych, średnia (SE)	-2,40 (0,19)	5***
	Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych, średnia (SE)	-3,80 (2,68)	5***

*chorzy którzy otrzymali ≥ 1 dawkę nipokalimabu i posiadali ≥ 1 próbkę po infuzji, którą można było ocenić pod kątem IgG w surowicy

**według oceny autorów badania

^awedług oceny autorów badania zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie

***liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych].

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Vivacity-MG3

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach NIP+SOC oraz PLC+SOC. Badacze określili większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u chorych leczonych nipokalimabem jako łagodne lub umiarkowane. Warto zauważyć, że nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, zakażeń oraz zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia lub zakażeń wymagających dożylnego podania środków przeciw infekcyjnych lub interwencji chirurgicznej bądź inwazyjnej.

W trakcie fazy OLE również nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia niepożądane.

Vibrance-mg

Nipokalimab w badaniu *Vibrance-mg* był ogólnie dobrze tolerowany przez młodzież. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ani zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w okresie obserwacji do 24. tygodnia u nastoletnich chorych z gMG. Ogółem TEAE odnotowano w badaniu u 5 (71,4%) chorych. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela

Ocena bezpieczeństwa terapii NIP+SOC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC	
			n (%)	N	n (%)	N
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	TEAE ogółem	24 tyg.	82 (83,7)	98	82 (83,7)	98
	TEAE związane z leczeniem*		28 (28,6)		28 (28,6)	
	Ciężkie TEAE ogółem		9 (9,2)		14 (14,3)	
	Ciężkie TEAE związane z leczeniem		1 (1,0)		1 (1,0)	

	Zdarzenie prowadzące do trwałego przerwania stosowania leku badanego		5 (5,1)**		7 (7,1)***	
	Zakażenie ogółem		42 (42,9)		42 (42,9)	
	Zakażenie lub zarażenie o ciężkim stopniu nasilenia wymagające inwazyjnego leczenia		3 (3,1)		4 (4,1)	
	Reakcje związane z infuzją		10 (10,2)		11 (11,2)	
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC	
			n (%)	N	n (%)	N
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	TEAE ogółem	18,37 tyg.	5 (71,4)	7	n/d	
	TEAE związane z leczeniem		2 (28,6)			
	TEAE prowadzące do zgonu		0 (0,0)			
	Ciężkie TEAE		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia badanego		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanego		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu		0 (0,0)			

*ocena badacza

**2 chorych z powodu pogorszenia miastennii, jeden z powodu trombocytopenii (chory miał w przeszłości trombocytopenię, którą badacz przypisał trwającemu leczeniu azatiopryną), jeden z powodu pokrzywki i jeden z powodu śmiertelnego poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci kryzysu miastennicznego

***2 chorych z powodu pogorszenia miastennii, jeden z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego, jeden z powodu śmiertelnego zatrzymania akcji serca, jeden z powodu zaburzenia wątroby, jeden z powodu śmiertelnego zawału mięśnia sercowego oraz jeden z powodu krwotoku mózgowego, COVID-19, złamania kości udowej, kryzysu miastennicznego i sepsy

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W dokumencie *ChPL Imaavy®* najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skurcze mięśni (12%) i obrzęki obwodowe (12%). Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imaavy® w analizowanej populacji chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS należały odpowiednio zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, układu nerwowego, oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

W dokumencie *EMA 2025* ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Imaavy® uznano za pozytywny.

WNIOSKI

W badaniu *Vivacity-MG3* przez 6 miesięcy obserwacji, terapia NIP+SOC wykazała szybką, znaczącą klinicznie i trwałą skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu szerokiej grupy chorych z gMG.

W fazie podwójnie zaślepionej badania wykazano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę wyników skali MG-ADL i QMG w przypadku leczenia NIP + SOC w porównaniu z PLC + SOC.

Dostępne wyniki z otwartej fazy OLE wskazują, iż terapia NIP+SOC wykazała trwałą, klinicznie istotną kontrolę choroby przez łącznie 60 tygodni obserwacji w szerokiej populacji dorosłych chorych z gMG, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Przedstawione w analizie wyniki badania *Vibrance-mg* dostarczają danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIP+SOC u młodzieży z gMG.

Nipokalimab stanowi w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, zaprojektowane tak, aby wiązać się z wysokim powinowactwem i specyficznością w celu blokowania FcRn, obniżając stężenie krążących IgG, bez powodowania szerokiej immunosupresji. Dzięki stałemu, ustalonemu dawkowaniu i skuteczności w leczeniu szerokiej grupy chorych z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał (AChR, MuSK), NIP może stanowić alternatywę wobec obecnych terapii. **Lek ten zapewnia szybką i konsekwentnie utrzymującą się, nieprzerwaną kontrolę choroby przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.**

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Imaavy® (nipokalimab; NIP) stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH) oraz *EU Clinical Trials Register* (EudraCT).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Imaavy® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczącej zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do FDA (FAERS), URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgody decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka

(■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniono w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)² [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Stern 2019].

W załączniku 17.10. przedstawiono wzory skal.

3.4. Przegląd systematyczny dla nipokalimabu

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (miastenia) oraz interwencji badanej (nipokalimab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

² Skala IHE jest to skala rekomendowana przez wytyczne NICE [NICE 2024]

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej (nipokalimab) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Imaavy®).

W rejestrach badań klinicznych szukano wyłącznie badań zakończonych, nieopublikowanych dla nipokalimabu w leczeniu chorych z miastenią, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.5.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK). Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Imaavy</i> ®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana i zawężona zapisami uzgodnionego Programu lekowego ³ .	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. wyłącznie populacja azjatycka, zdrowi ochotnicy, chorzy poniżej 12 r.ż.
Interwencja	Nipokalimab stosowany w ramach terapii dodanej do leczenia standardowego (NIP + SOC). Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Imaavy</i> ®. Szczegółowe dawkowanie określone jest zapisami uzgodnionego Programu Lekowego.	Inna niż wymieniona.
	Jako komparatory dla nipokalimabu wskazano:	Niezgodny z założonymi.

³ Zgodnie z treścią uzgodnionej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) wyłącznie po nieskuteczności stosowania rytuksymabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ⁴	efgartigimod alfa, rawulizumab – w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR; terapię standardową (SOC) obejmującą m.in. inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (np. prednizon), immunosupresyjne (np. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu) - w populacji młodzieży od 12 r.ż. oraz - w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu Szczegółowy opis, w tym dawkowanie przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali MG-ADL; - ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG; - stężenie Ig; - ocena jakości życia (np. EQ-5D-5L); - ocena zmęczenia (np. Neuro-QoL-Fatigue, PGI-S/PGI-C); - satysfakcja z leczenia (np. TSQM-9); - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi np. dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, serie przypadków, opracowania pogładowe, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> .
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 5 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne	Niezgodny z założonymi.

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2024 roku. Materiały konferencyjne będą włączane tylko jeśli będą zawierały wyniki do badań nieopublikowanych w pełnym tekście, ale spełniających kryteria włączenia do analizy lub dane dla dłuższego okresu obserwacji lub dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych do badań włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, w tym oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	<u>Dodatkowe wyniki skuteczności</u> do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 167 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 76 publikacji i rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 30 publikacji⁶.

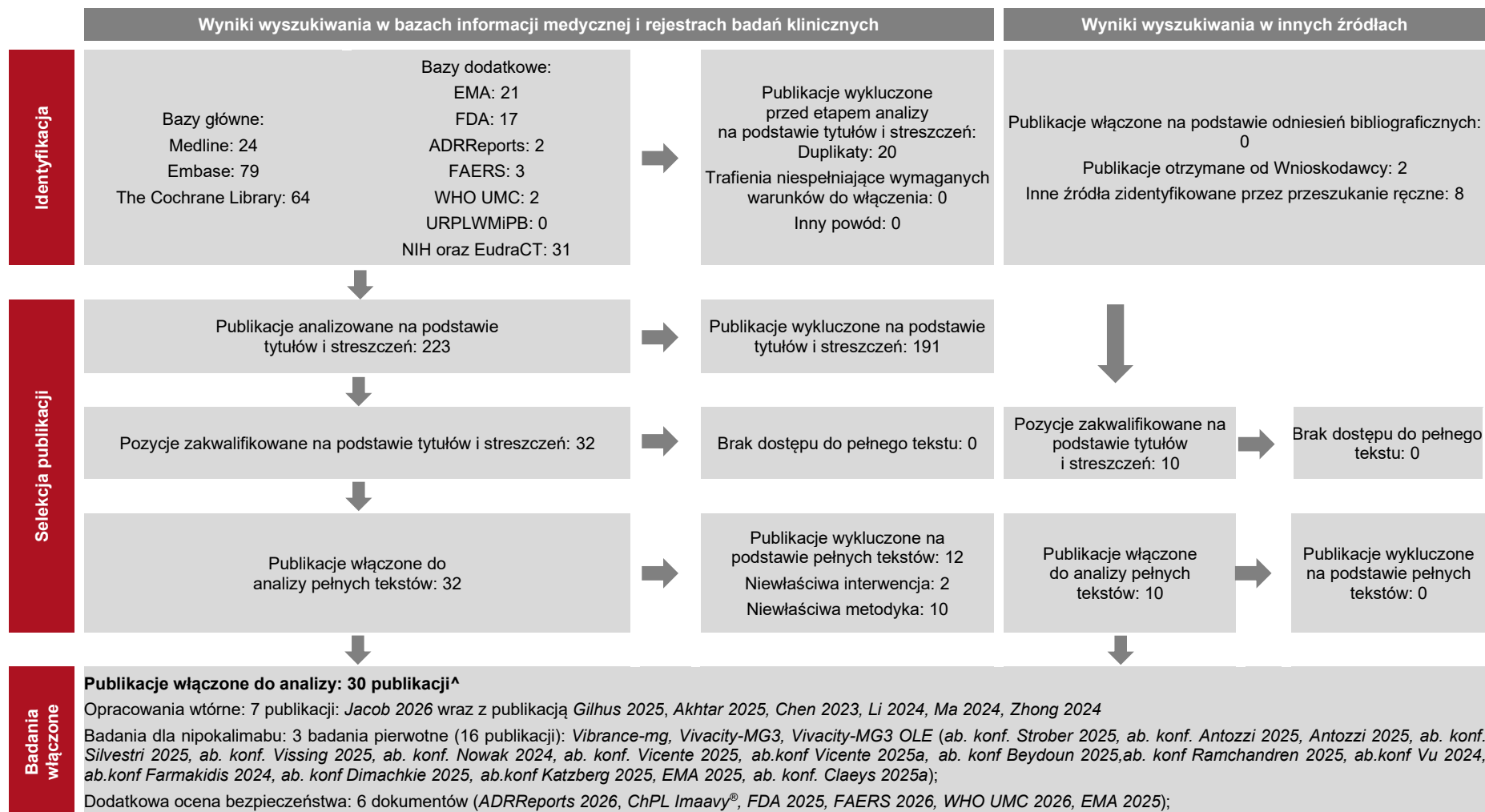
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) dla nipokalimabu u chorych z gMG.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1) [PRISMA 2020, PRISMA 2020a]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 20.2.

⁶ Dodatkowo uwzględniono 2 publikacje: 1) przegląd systematyczny *Smith 2025*. Odstąpiono od szczegółowej oceny niniejszego przeglądu, gdyż odnaleziono dla niego opublikowane dane jedynie w formie posteru konferencyjnego. Przegląd ten nie spełnia zatem kryteriów włączenia do niniejszej analizy, a dane z tego przeglądu przedstawiono poglądowo. 2) W celach poglądowych, przedstawiono w raporcie również wyniki badania II fazy dla NIP stosowanego u dorosłych chorych z gMG – publikacja *Antozzi 2024*. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy (zgodnie z PICO) dlatego dane z tego badania przedstawiono wyłącznie dodatkowo

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2025 uwzględniono zarówno w opisie oceny stosunku korzyści do ryzyka jak i w ocenie skuteczności dla badania *Vibrance-mg*, *Vivacity-MG3*

^Dodatkowo uwzględniono 2 publikacje: 1) przegląd systematyczny *Smith 2025*. Odstąpiono od szczegółowej oceny niniejszego przeglądu, gdyż odnaleziono dla niego opublikowane dane jedynie w formie posteru konferencyjnego. Przegląd ten nie spełnia zatem kryteriów włączenia do niniejszej analizy, a dane z tego przeglądu przedstawiono poglądowo. 2) W celach poglądowych, przedstawiono w raporcie również wyniki badania II fazy dla NIP stosowanego u dorosłych chorych z gMG – publikacja *Antozzi 2024*. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy (zgodnie z PICO) dlatego dane z tego badania przedstawiono wyłącznie dodatkowo

3.4.4. Badania włączone

3.4.4.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 publikacji dotyczących przeglądów systematycznych (przegląd systematyczny *Gilhus 2025* wraz z porównaniem pośrednim *Jacob 2026*, *Akhtar 2025*, *Li 2024*, *Ma 2024*, *Zhong 2024*, *Chen 2023*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Dodatkowo uwzględniono przegląd systematyczny *Smith 2025*. Odstąpiono od szczegółowej oceny niniejszego przeglądu, gdyż odnaleziono dla niego opublikowane dane jedynie w formie posteru konferencyjnego. Przegląd ten nie spełnia zatem kryteriów włączenia do niniejszej analizy, a dane z tego przeglądu przedstawiono poglądowo.

Celem publikacji *Jacob 2026* była ocena porównawcza kontroli choroby w czasie terapii NIP względem terapii z zastosowaniem efgartigimodu i rozanoliksyzumabu w leczeniu gMG. Cel ten osiągnięto poprzez przeprowadzenie analiz ITC z wykorzystaniem badań zidentyfikowanych na podstawie wcześniej opublikowanego przeglądu systematycznego z oceną wykonalności porównania pośredniego⁸. Metody ITC są powszechnie stosowane do porównywania skuteczności w przypadku braku bezpośrednich badań klinicznych. Zastosowano kilka różnych metod analitycznych do oszacowania porównawczej skuteczności nipokalimabu i dwóch innych blokerów FcRn. Wyniki wszystkich analiz, tj. niezakotwiczonych analiz MAIC i porównań metodą Buchera jednoznacznie wykazały, że NIP zapewnia porównywalny początek działania oraz trwałą kontrolę choroby, która była liczbowo lub statystycznie istotnie większa (w zależności od metody ITC) w porównaniu z leczeniem objawowym cyklicznymi blokerami FcRn.

W przeglądzie *Akhtar 2025* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FcRn i IL-6 w leczeniu gMG. Analiza potwierdziła korzyści płynące ze stosowania inhibitorów FcRn, jednocześnie podkreślając różnice w skuteczności i bezpieczeństwie poszczególnych leków. Nipokalimab wykazał istotnie statystyczną poprawę w redukcji wyników MG-ADL. Nie

⁸ Gilhus N., Jacob S., Hashim M., i in., Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons. *J Comp Eff Res.* 2025;14(6):e250009.

stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dotyczącej bezpieczeństwa między grupami chorych stosujących inhibitory FcRn a tymi stosującymi placebo.

Celem przeglądu *Smith 2025* było porównanie wyników skuteczności efgartigimodu, inebilizumabu, nipokalimabu, rawulizumabu, rozanoliksyzumabu i zilukoplanu jako terapii dla chorych z gMG z przeciwciałami anti-AChR. Wszystkie nowe terapie oceniane w tej analizie wykazały korzyść kliniczną w porównaniu z placebo zarówno dla wyników skali MG-ADL, jak i QMG.

Pozostałe odnalezione metaanalizy dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii stosowanych u chorych z gMG, jednak każda z nich, w kontekście niniejszej analizy ma ważne ograniczenie. Ich wnioskowanie dla NIP opiera się na wynikach pochodzących z badania 2 fazy (*Vivacity-MG*) lub z abstraktów konferencyjnych dla badania 3 fazy, co skutkuje tym, że wyniki tych przeglądów są niejednoznaczne lub wskazują na ograniczoną skuteczność NIP. Kluczowe badanie fazy 3 dla NIP (*Vivacity-MG3*), na etapie przeprowadzania tych analiz wtórnych było jeszcze w toku. Jest to ograniczenie w kontekście interpretacji wyników porównujących skuteczność i bezpieczeństwo NIP, ponieważ w badaniu *Vivacity-MG* NIP stosowano w innym schemacie dawkowania niż ostatecznie zarejestrowany przez EMA i stanowiący przedmiot zainteresowania w ramach niniejszej analizy.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 17.6, 17.7. i 17.8.

3.4.4.2. Badania pierwotne dla NIP

Vivacity-MG3

Skuteczność i bezpieczeństwo eksperymentalne NIP w porównaniu z placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią zostały ocenione na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 – *Vivacity-MG3*.

W badaniu uczestniczyli dorośli (w wieku ≥ 18 r.ż.) z uogólnioną miastenią, której nie udało się wystarczająco kontrolować za pomocą standardowej terapii (wynik MG-ADL ≥ 6). Chorzy zostali losowo przydzieleni (1:1) do grup otrzymujących dożylnie NIP (dawka początkowa 30 mg/kg, następnie 15 mg/kg co 2 tygodnie jako dawka podtrzymująca) lub placebo (PLC) w infuzjach co 2 tygodnie, dodanych, w ramach terapii skojarzonej, do stabilnej standardowej

terapii (SOC)⁹ w obu grupach. Leczenie stosowano przez 24 tygodnie. Ten schemat dawkowania został wybrany na podstawie modelowania i symulacji z wykorzystaniem danych z badania fazy 2.

Ponieważ nipokalimab lub placebo były podawane jako leczenie dodane do standardowej terapii, wszystkie kolejne informacje dotyczące terapii stosowanych w badaniu *Vivacity-MG3* należy rozumieć jako nipokalimab stosowany jako terapia dodana do standardowej (NIP+SOC) lub placebo jako terapia dodana do standardowej (PLC+SOC).

W okresie od 15 lipca 2021 r. do 17 listopada 2023 r. do badania włączono 199 chorych, z czego 196 otrzymało lek badany (98 w grupie NIP i 98 w grupie PLC). Spośród nich 153 (77 w grupie NIP i 76 w grupie PLC) miało dodatni wynik testu na obecność przeciwciał.

Przedstawiono wyniki uzyskane w populacji pierwotnej oceny skuteczności (chorzy seropozytywni: z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino [AChR]+, przeciwciałami przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni [MuSK]+ i/lub przeciwciałami przeciwko białku związanemu z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości 4 [LRP4]+).

Chorzy byli oceniani pod kątem kwalifikacji do badania w trakcie 4.-tygodniowej fazy przesiewowej, po której następowała 24.-tygodniowa faza leczenia podwójnie zaślepionego. Chorzy którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną, mieli możliwość kontynuowania otrzymywania NIP w otwartej fazie przedłużonej. Chorzy, którzy doświadczyli klinicznego pogorszenia wymagającego terapii ratunkowej, byli wycofywani z fazy podwójnie zaślepionej i mogli przejść do fazy otwartej po zakończeniu terapii ratunkowej z użyciem immunoglobuliny dożylniej lub plazmaferezy.

Faza przedłużona

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo eksperymentalne NIP + SOC zostały ocenione na podstawie wyników uzyskanych w jednoramiennej, otwartej fazie przedłużonej (OLE) – z badania *Vivacity-MG3 OLE*, przeprowadzonego u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

⁹ Większość chorych była jednocześnie leczona stabilną terapią gMG za pomocą samego leku antycholinesterazowego (grupa kontrolna 14,5%, grupa badana 23,4% chorych), przeciwwcholinesterazą w połączeniu z kortykosteroidem (grupa kontrolna 26,3%, grupa badana 20,8% chorych) lub kombinacją przeciwwcholinesterazy, kortykosteroidu i 1 leku immunosupresyjnego (grupa kontrolna 34,2%, grupa badana 29,9% chorych)

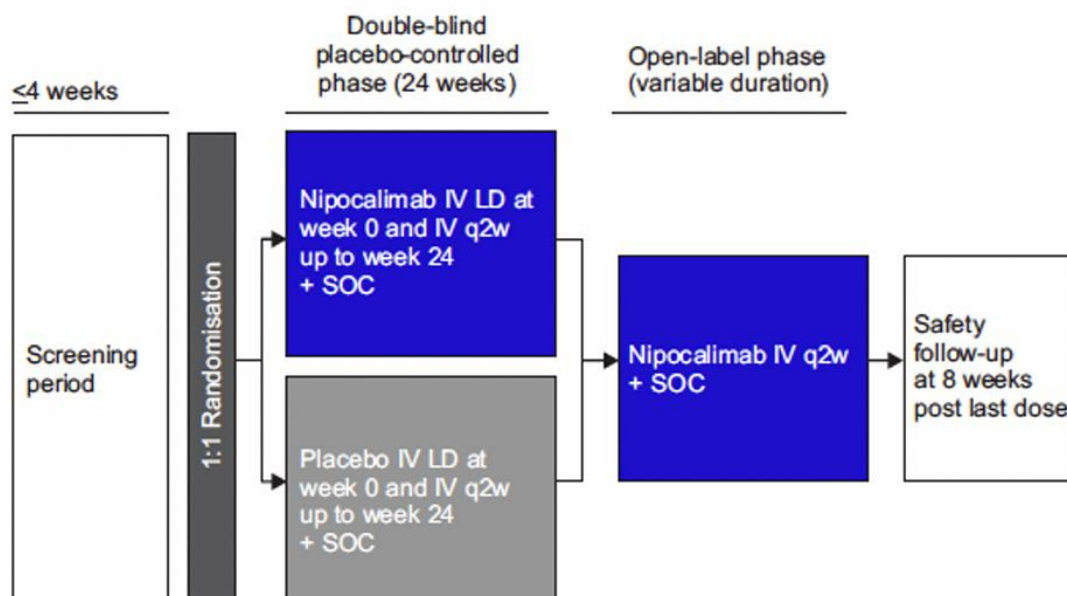
Chorzy którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną *Vivacity-MG3* mogli zostać włączeni do fazy OLE.

Faza przedłużona nie została jeszcze zakończona, dlatego wyniki przedstawiono na podstawie odnalezionych abstraktów konferencyjnych. Dane przedstawiono dla chorych z grupy NIP + SOC z fazy podwójnie zaślepionej badania *Vivacity-MG3* kontynuujących stosowanie terapii NIP w fazie otwartej (NIP/NIP+SOC).

W abstrakcie konferencyjnym *Antozzi 2025* wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego mediana (zakres): 62,1 (16; 128) tygodni¹⁰. W abstrakcie konferencyjnym *Silvestri 2025* dane zbierano do 48. tygodnia (DB 24 tygodnie + OLE 24 tygodnie) dla DCO¹¹: 23 sierpnia 2024 r. Średni (SD) czas ekspozycji na NIP wynosił: 59,9 (24,14) tygodni¹².

Schemat badania *Vivacity-MG3* przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.
Schemat badania *Vivacity-MG3*



Skróty: IV – dożylnie; LD – dawka nasycająca; q2w – co 2 tygodnie

Źródło: *Vivacity-MG3* (Antozzi 2025)

¹⁰ Całkowity czas trwania obserwacji = (data ostatniego kontaktu minus data podania pierwszej dawki badanego leku) + 1

¹¹ Data odcięcia danych

¹² 97,7% chorych było „narażonych” na działanie nipokalimabu przez ≥6 miesięcy, a 59,1% chorych przez ≥12 miesięcy

Vibrance-mg

Celem otwartego, jednoramiennego, wieloośrodkowego, międzynarodowego badania klinicznego *Vibrance-mg* fazy 2/3 była ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nipokalimabu **u dzieci chorych z gMG, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej na trwające, stabilne leczenie standardowe**. Badanie *Vibrance-mg* jest nadal w trakcie realizacji, a rekrutacja jest otwarta dla chorych w wieku od 2 do <18 lat.

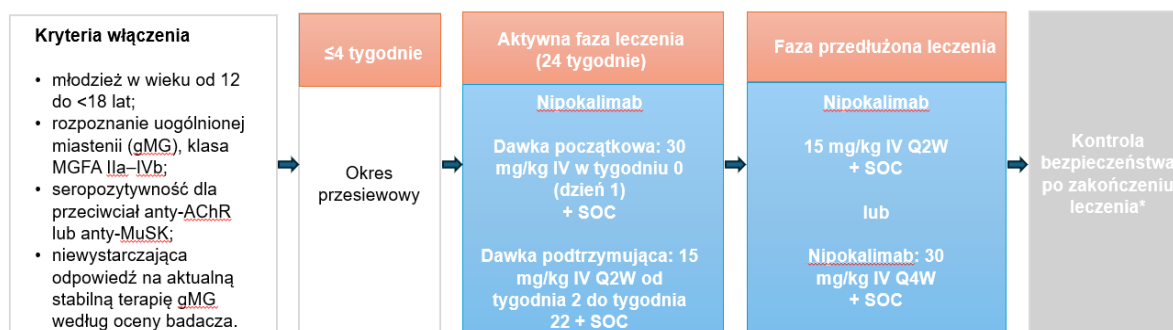
W abstrakcie konferencyjnym *Strober 2025* podsumowano wyniki badania *Vibrance-mg* wśród nastolatków (w wieku od 12 do <18 r.ż.) z rozpoznaniem gMG, w skali Amerykańskiej Fundacji Miastonii (MGFA) klasy IIa–IVb, seropozytywnych pod względem autoprzeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK, u których wykazano nieoptymalną odpowiedź na aktualną stabilną terapię gMG według badacza. Dane przedstawiono dla fazy aktywnego leczenia (od 1. dnia badania do 24. tygodnia) z DCO 15 grudnia 2023 r.

W badaniu w czasie 24. tygodniowej fazy aktywnego leczenia stosowano u chorych NIP w dawce 30 mg/kg dożylnie (dawka nasycająca w 0. tygodniu, dzień 1) + SOC a następnie NIP w dawce 15 mg/kg co 2 tygodnie dożylnie od 2. tygodnia do 22. tygodnia + SOC.

W fazie przedłużonej chorzy otrzymywali NIP w dawce 15 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie + SOC lub w dawce 30 mg/kg dożylnie co 4 tygodnie + SOC.

Schemat badania *Vibrance-mg* przedstawiono poniżej.

Rysunek 3. Schemat badania *Vibrance-mg*



*Uczestnicy, którzy wycofują się lub przerwą udział w badaniu po otrzymaniu jakiegokolwiek dawki badanego leku, będą zobowiązani do odbycia wizyty kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa 8 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki

Źródło: *Vibrance-mg* (ab.konf. Strober 2025)

Dodatkowo, w celach poglądowych, przedstawiono w raporcie wyniki badania II fazy dla NIP stosowanego u dorosłych chorych z gMG – publikacja *Antozzi 2024*. **Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy (zgodnie z PICO), dlatego dane z tego badania przedstawiono wyłącznie w Załączniku 17.2.**

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego do terapii nipokalimabem mają kwalifikować się chorzy w wieku 12 lat i powyżej z rozpoznaniem miastennii uogólnionej, według MGFA: klasa II, III lub IV, z całkowitym wynikiem w skali MG-ADL ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych¹³, spełniający dodatkowo szczegółowe kryteria włączenia tj.:

- dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej – nieskuteczność stosowania rytuksymabu bądź przeciwwskazania do terapii rytuksymabem zgodnie z aktualną ChPL;
- dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) – chorzy objawowi pomimo leczenia miastennii 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

- wystąpiło ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia nipokalimabem;
- brak przeciwwskazań do stosowania nipokalimabu zgodnie z aktualną ChPL [Uzgodniona treść Programu lekowego].

¹³ Dodatkowe kryteria włączenia obejmują: adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Badanie Vivacity-MG3 było badaniem przeprowadzonym w 81 ośrodkach ambulatoryjnych specjalizujących się w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią, w tym w Polsce. Chorzy rasy białej stanowili ponad 60% uczestników w obu analizowanych grupach. W badaniu uczestniczyli dorośli (w wieku ≥ 18 r.ż.) z objawami uogólnionej miastonii sklasyfikowani jako klasa IIa lub IIb do klasy IVa lub IVb według *Amerykańskiej Fundacji Miastonii Gravis* podczas badania przesiewowego. Kryteria kwalifikacji wymagały również, aby chorzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź (zdefiniowaną jako wynik MG-ADL ≥ 6 podczas badania przesiewowego i w wartości początkowej) na aktualną, stabilną standardową terapię. Chorzy, którzy otrzymali rytuksymab w czasie 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego, immunoglobulinę dożylną, plazmaferezę lub terapię immunoabsorpcyjną w czasie 6 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego lub obecnie stosowali inhibitor białka dopełniacza C5 lub bloker FcRn, zostali wykluczeni.

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania zakwalifikowano chorych z suboptymalną odpowiedzią na aktualną, stabilną terapię standardową w leczeniu uogólnionej miastonii, tj.:

- stabilną dawkę inhibitora acetylocholinesterazy przez ≥ 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym;
- stabilną dawkę i schemat glikokortykosteroidu (GKS) przez ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub
- stabilną dawkę i schemat leków immunosupresyjnych, (tj. azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu lub cyklofosfamidu) przez ≥ 6 miesięcy oraz stabilną dawkę przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania.

Przedstawiono wyniki uzyskane w populacji pierwotnej oceny skuteczności (chorzy seropozytywni: z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin [AChR]+, przeciwciałami przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni [MuSK]+ i/lub przeciwciałami przeciwko białku związanemu z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości 4 [LRP4]+). **Przedstawiono także dostępne wyniki analiz w podgrupach chorych, w tym podgrupach chorych [AChR]+ i [MuSK]+.**

Nie odnaleziono badań dla nipokalimabu przeprowadzonych dokładnie w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniających szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, gdyż w badaniu Vivacity-MG3 nie przedstawiono tak szczegółowych danych na temat wcześniej stosowanego leczenia i jego długości jak

zdefiniowano w programie lekowym czy kwalifikacji do badania chorych stosujących rytuksymab w czasie powyżej 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego.

Nie jest możliwe przedstawienie wyników w tak specyficzniej zdefiniowanej populacji docelowej odpowiadającej ograniczeniom programu lekowego, zwłaszcza w zakresie zmienionych kryteriów włączenia chorych do terapii NIP w przypadku subpopulacji chorych MuSK¹⁴, tym bardziej, że można się spodziewać, że kryteria włączenia do programu lekowego były podyktowane koniecznością wprowadzenia m.in. ograniczeń budżetowych. W analizie uwzględniono jednak najlepsze dostępne dane dla NIP w populacji zbliżonej do docelowej.

W abstrakcie konferencyjnym *Strober 2025* podsumowano wyniki badania *Vibrance-mg* wśród nastolatków (w wieku od 12. do <18. r.ż.), z rozpoznaniem gMG, MGFA klasy IIa–IVb, seropozytywnych pod względem autoprzeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK, u których wykazano nieoptymalną odpowiedź na aktualną stabilną terapię gMG według badacza.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 17.9.

¹⁴ Zgodnie z treścią uzgodnionej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) wyłącznie po nieskuteczności stosowania rytuksymabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Vivacity-MG3	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy 3, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z trwającym, jednoramiennym, otwartym przedłużeniem badania. Klasyfikacja AOTMiT: <u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> IIA <u>Przedłużenie:</u> IID Podejście do testowanej hipotezy: <u>faza podwójnie zaślepienia:</u> <i>superiority</i> <u>Przedłużenie:</u> n/d	<u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> Jadad: 5/5 RoB2: niskie ryzyko błędu <u>Przedłużenie:</u> Skala IHE: 18,5	<u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> 24 tyg. <u>Przedłużenie:</u> w UE zaplanowano okres obserwacji do 240 tyg.¹⁵.	Dorośli chorzy na gMG klasy IIa lub IIb do IVa lub IVb wg MGFA z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie.	<u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> - NIP + SOC: N=77 - PLC + SOC: N=76 <u>Przedłużenie badania:</u> - PLC/NIP + SOC: N=66 - NIP/NIP + SOC: N=71	<u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> NIP w dawce początkowej 30 mg/kg w tyg. 0. (dawka nasycająca), następnie 15 mg/kg i.v. co 2 tyg. (od 2. do 22. tyg.). <u>Przedłużenie:</u> NIP 15 mg/kg i.v. co 2 tyg.	PLC i.v. co 2 tyg.
Vibrance-mg	Badanie jednoramiennie, otwarte,	IHE: 16/18*	Faza główna badania:	Dzieci i młodzież w wieku od 12. do <18. r.ż., chorzy na	Faza główna badania: NIP + SOC: N = 7	<u>Faza główna badania:</u> NIP w dawce początkowej 30 mg/kg i.v. w tyg. 0. (dzień	n/d

¹⁵ W analizie przedstawiono wyniki analiz śródkresowych dla: *ab. konf Silvestri 2025*: 24 tyg. oraz *ab. konf Antozzi 2025*: mediana (zakres): NIP/NIP 62,1 (16; 128) tyg. oraz PLC/NIP 69,7 (10; 128) tyg.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	wieloośrodkowe, międzynarodowe, trwające, fazy 2/3 Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d.		24 tyg. (faza aktywnego leczenia) ¹⁶ . W badaniu planowana jest także faza przedłużona.	gMG klasy IIa lub IIb do IVa lub IVb wg MGFA z niewystarczającą odpowiedzią na aktualną, stabilną, standardową terapię.		1.); dawka podtrzymująca: 15 mg/kg i.v. Q2W od tyg. 2. do tyg. 22. <u>Faza przedłużona badania:</u> NIP 15 mg/kg i.v. Q2W lub 30 mg/kg i.v. Q4W. Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy stosowali jednocześnie leczenie standardowe obejmujące tj. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego lub inne leki działające na układ nerwowy.**	

*badanie na moment tworzenia raportu nie zostało jeszcze zakończone. Ocenę przedstawiono na podstawie danych konferencyjnych, ponieważ nie opublikowano jeszcze pełnego tekstu, może ona więc ulec zmianie.

**obejmuje inhibitory AChE: pirydostygminę i bromek pirydostygminy

¹⁶ w *ab. konf. Strober 2025* przedstawiono dane z DCO: 15.12.2023 r. Uczestnik badania, który otrzymał przynajmniej jedną dawkę leku, a następnie wycofał zgodę lub przerwał udział w badaniu, jest zobowiązany do tego, by 8 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki stawić się na kontroli dotyczącej profilu bezpieczeństwa leku.

Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. W badaniu *Vivacity-MG3* **pierwszorzędowym punktem końcowym** w ramach oceny skuteczności była różnica między NIP+SOC a PLC+SOC dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej w skali MG-ADL, uśrednionej dla tygodni 22., 23. i 24. w populacji ITT, tj. chorych z seropozytywną gMG z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał (dla AChR, MuSK lub LRP4).

Z klinicznego punktu widzenia, uzasadnieniem uśredniania wyników dla tygodni 22., 23. i 24. było wykazanie utrzymującej się skuteczności w czasie ostatnich 2 tygodni (tj. ostatni odstęp czasu między dawkami leku, biorąc pod uwagę zmienny charakter MG – **objawy choroby mogą znacząco zmieniać się z tygodnia na tydzień**). Uśrednienie wyników powoduje, że skuteczność leczenia nie opiera się na wyniku w pojedynczym punkcie czasowym. Tym samym możliwe było uniknięcie sytuacji, w której wyniki mogłyby nie odzwierciedlać spójnego efektu leczenia.

W badaniu *Vivacity-MG3* przyjęto założenie, iż jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności osiągnął istotność statystyczną na poziomie dwustronnego α wynoszącego 5%, to pięć kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności analizowano w hierarchicznej kolejności.

W badaniu *Vibrance-mg* ocena bezpieczeństwa i wpływu nipokalimabu na całkowite stężenie immunoglobuliny G w surowicy stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 17.9. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Skuteczność		
Wynik w skali MG-ADL	Vivacity-MG3	Skala MG-ADL służy do oceny wpływu miastonii na możliwość wykonywania przez chorych czynności dnia codziennego. Ocena administrowana jest przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia (np. lekarza, asystenta lekarza, pielęgniarkę) na podstawie odpowiedzi udzielanych przez chorego, zapewniając szybką ocenę nasilenia objawów MG. Wynik MG-ADL zawiera się w przedziale od 0. do 24. pkt. Pierwszorzędowy punkt końcowy: średnia zmiana względem wartości początkowej w skali MG-ADL, uśredniona dla tygodni 22., 23. i 24. w populacji ITT - Drugorzędowy punkt końcowy: - odsetek chorych z przynajmniej 2.-punktową poprawą w uśrednionym całkowitym wyniku MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. w porównaniu z wartością początkową. - odsetek chorych z co najmniej 2.-punktową poprawą w całkowitym wyniku MG-ADL w tygodniu 1., tygodniu 2. lub w tygodniach 1. i 2. w porównaniu z wartością początkową. - odsetek chorych z co najmniej 2.-punktową poprawą w całkowitym wyniku MG-ADL w tygodniach 4.–24. w porównaniu z wartością początkową, z dozwolonymi maksymalnie 2 nieciągłym odstępstwami między tygodniami 6. a 23. - odsetek chorych z co najmniej 50% poprawą wyniku w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. w porównaniu z wartością początkową. W badaniu analizowano odsetek chorych, którzy osiągnęli znaczącą zmianę w obrębie chorego, definiowaną jako poprawa o ≥ 2 punkty (minimalna klinicznie istotna poprawa, MCI) i poprawę o ≥ 3 punkty (znacząca poprawa) w łącznych wynikach MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. Oceniano także: - odsetek chorych z dodatnim wynikiem dla przeciwciał, którzy osiągnęli <u>minimalne nasilenie objawów</u> (MSE, zdefiniowane jako całkowity wynik MG-ADL równy 0. lub 1.) w dowolnym momencie podczas fazy podwójnie zaślepionej; - odsetek chorych utrzymujących minimalne nasilenie objawów w 75% wszystkich punktów czasowych w trakcie fazy podwójnie zaślepionej. Dodatkowo przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli trwale MCI, trwałą znaczną poprawę i trwale MSE oraz medianę procentowego czasu trwania badania, podczas którego uczestnicy utrzymywali MCI, znaczną poprawę i MSE. W ramach <u>oceny długoterminowej</u> skuteczności na podstawie wyników fazy OLE oceniano poprawę całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowych w fazie podwójnie zaślepionej tj.: - średnie zmiany wyniku MG-ADL w okresie od 24. do 48. tygodnia fazy DB w badaniu OLE; - odsetek chorych, którzy osiągnęli MCI (poprawa o co najmniej 2 punkty w całkowitym wyniku MG-ADL [MG-ADL-2]);

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		• odsetek chorych, którzy osiągnęli MSE (wynik MG-ADL wynoszący 0 lub 1); • odsetek chorych z utrzymującym się MCI i MSE przez ≥ 8 tygodni; • procent czasu spędzonego w stanie MCI i MSE. Procent czasu z MCI obliczony jako łączna liczba dni poprawy podzielona przez liczbę dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE. Liczba dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE był obliczany jako data 24. tygodnia fazy OLE (lub data wcześniejszego zakończenia, jeśli nastąpiło to wcześniej) minus data rozpoczęcia fazy DB. Procent czasu z MSE obliczono jako łączna liczba dni z MSE podzielona przez liczbę dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE (tj. 48. tygodnia). Liczba dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE był obliczany jako 24. tydzień fazy OLE (lub wcześniejsza data zakończenia, jeśli nastąpiło to wcześniej) minus data rozpoczęcia fazy DB.
	Vibrance-mg	Ocena zmiany wyniku w skali MG-ADL stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu analizowano także odsetek chorych wykazujących <u>minimalne nasilenie objawów</u> tj. wynik MG-ADL wynoszący 0. lub 1 pkt w 24. tygodniu obserwacji.
	Kierunek zmian: wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie objawów. Ujemna zmiana w wyniku wskazuje na poprawę. Istotność kliniczna: 2.- punktowa poprawa wyniku najlepiej przewiduje kliniczną poprawę na poziomie indywidualnego chorego. Poprawa o co najmniej 2 punkty w całkowitej punktacji MG-ADL uznawana jest za zmianę istotną klinicznie [Claeys 2025].	
Wynik w skali QMG	Vivacity-MG3	Analizowano nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG. Test QMG obejmuje 13 elementów i jest przeprowadzany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, np. lekarza, asystenta lekarza, pielęgniarkę. Wyniki ilościowe każdego elementu są przypisane do następującej 4-punktowej skali: • 0 = brak • 1 = łagodny • 2 = umiarkowany • 3 = ciężki. Drugorzędowy punkt końcowy: zmiana od wartości początkowej w wyniku Ilościowej Skali Miastonii (QMG) uśredniona dla tygodni 22. i 24. u chorych z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał. Całkowity wynik QMG zawiera się w przedziale od 0. do 39. pkt. Oceniano także: • ≥ 3-pkt poprawę wyniku w skali QMG (zmiana istotna klinicznie); • utrzymującą się ≥ 3-pkt poprawę wyniku w skali QMG. Znaczący próg poprawy wewnątrz osobowej (MWPI) dla indywidualnego chorego został zdefiniowany dla: – pozycji: indywidualny chory osiągający ≥ 1 punkt poprawy w stosunku do poziomu początkowego. – dziedzin: indywidualny chory osiągający ≥ 2 punkty poprawy w stosunku do poziomu początkowego, z wyjątkiem 1 pozycji w dziedzinie oddechowej, która wynosiła ≥ 1 punkt w stosunku do poziomu wyjściowego.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		W ramach <u>oceny długoterminowej</u> skuteczności na podstawie wyników fazy OLE oceniano poprawę całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowych w fazie podwójnie zaślepionej tzn. średnie zmiany wyniku QMG w okresie od 24. do 48. tygodnia fazy DB (podwójnie zaślepionej) w fazie OLE.
	<i>Vibrance-mg</i>	Ocena zmiany wyniku w skali QMG stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.
	Kierunek zmian: wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby. Ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę. Istotność kliniczna: minimalna klinicznie istotna różnica w skali QMG wynosi 3 punkty [AWA Ultomiris 2024].	
Złożona odpowiedź	<i>Vivacity-MG3</i>	MG-ADL to skala oceniana przez chorego, natomiast QMG to skala oceniana przez lekarza; połączenie obu zapewnia kompleksowy wgląd w funkcjonowanie zarówno z perspektywy lekarza, jak i chorego. Uwzględnienie zarówno punktu końcowego MG-ADL, jak i QMG w celu oceny chorych, u których wystąpiła odpowiedź złożona w 24. tygodniu, pozwala na kompleksową ocenę samopoczucia, funkcjonowania i radzenia sobie z chorobą przez chorych z gMG [ab.konf Vicente 2025a]. Odpowiedź złożoną definiowano jako istotną klinicznie poprawę względem wartości początkowych wynoszącą ≥2.-pkt w skali MG-ADL i ≥3.-pkt w skali QMG dla wyniku ogólnego.
Stężenie immunoglobulin	<i>Vibrance-mg</i> <i>Vivacity-MG3</i>	Ocena wpływu nipokalimabu na całkowite stężenie immunoglobuliny G w surowicy stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W ramach <u>oceny długoterminowej</u> skuteczności na podstawie wyników fazy OLE badania <i>Vivacity-MG3</i> analizowano zmianę stężenia immunoglobulin względem wartości początkowych.
	Kierunek zmian: im niższe stężenie immunoglobuliny G tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji na temat istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej populacji chorych. Miastenia jest przewlekłą, nabytą chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego u chorych występują przeciwciała IgG np. przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR) lub receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK) [Antozzi 2025]. W związku z powyższym w rozpatrywanym problemie zdrowotnym zasadna jest ocena zmiany stężenia immunoglobulin.	
Jakość życia	<i>Vivacity-MG3</i>	Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano w skali EQ-5D-5L VAS w skali od 0.- 100., a satysfakcję z leczenia oceniano wg kwestionariusza TSQM-9 w skali od 0. do 100., za pomocą wyników raportowanych przez chorych. EQ-VAS to samoocena własnego ogólnego stanu zdrowia dokonana przez chorego. TSQM-9 to 9-punktowa skala oceniająca skuteczność, wygodę i ogólną satysfakcję z leczenia w czasie ostatnich 2-3 tygodni. W dokumencie <i>EMA 2025</i> przedstawiono dodatkowo dane dotyczące zmiany wyniku w skali MG-QoL15r.
	Kierunek zmian: dla EQ-5D-5L VAS wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia. W przypadku TSQM-9 wyższe wyniki wskazują na większą satysfakcję z leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji dotyczącej progu istotności klinicznej dla zmiany wyniku w przypadku chorych z MG. Autorzy badania również nie odnieśli się do istotności klinicznej dla tego punktu końcowego. Należy jednak uznać, że wyniki te mają znaczenie kliniczne dla chorego, gdyż dotyczą one jakości życia. W przebiegu gMG dochodzi do znaczącego pogorszenia jakości życia chorych (utrudnione oddychanie, połykanie, poruszanie się).	
Zmęczenie	Vivacity-MG3	Kwestionariusz Neuro-QoL (jakość życia w zaburzeniach neurologicznych) stanowi znormalizowane, zwalidowane narzędzie służące do rejestrowania doświadczeń chorych związanych z chorobą, funkcjonowaniem oraz wpływem leczenia na różne schorzenia neurologiczne. W badaniu analizowano podskaleę dotyczącą zmęczenia. Każda pozycja zawarta w kwestionariuszu Neuro-QoL dotyczącym zmęczenia jest oceniana w 5.-punktowej skali Likerta (1 = nigdy; 2 = rzadko; 3 = czasami; 4 = często; 5 = zawsze). Łączną liczbę punktów surowych oblicza się poprzez zsumowanie 19 pozycji, a wynik surowy przelicza się na wynik T. W badaniu oceniano średnią zmianę względem wartości początkowej w skali Neuro-QoL dotyczącej oceny zmęczenia w czasie 24 tygodni i odsetek chorych, którzy osiągnęli znaczącą poprawę w obrębie danego chorego (MWPI) w 24. tygodniu. Analizowano także prawdopodobieństwo utrzymania MWPI przez ≥8., 12., 16. lub 20. tygodni. Średnią zmianę względem wartości początkowej w 24. tygodniu oceniono poprzez stratyfikację chorych z podstawie wyników początkowych dotyczących stopnia nasilenia choroby powyżej mediany zarówno w skali MG-ADL, jak i skali QMG – ciężką postać choroby zdefiniowano jako MG-ADL >9 i QMG >15. W badaniu zmęczenie oceniano także na podstawie wyniku raportowanego przez chorych (PRO) tj. PGIS-F w skali od 1. (brak) do 5. (bardzo ciężkie nasilenie) i wyniku PGIC-F w skali od 1. (dużo lepiej) do 7 (dużo gorzej).
		Kierunek zmian: dla PGIS-F i PGIC-F wyższy wynik oznacza większe nasilenie zmęczenia względem wartości na początku. Dla Neuro-QoL wyższy wynik wskazywał na większe zmęczenie. Istotność kliniczna: dla oceny zmęczenia w skali Neuro-QoL znaczącą poprawę w obrębie danego chorego (MWPI) zdefiniowaną jako poprawa o ≥6,7 punktu w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu [ab. konf Vissing 2025]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę wyniku w skali PGIS-F i PGIC-F należy uznać za klinicznie istotną.
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne.
	Vivacity-MG3, Vibrance-mg	Vivacity-MG3 - Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia niepożądane, badania hematologiczne, biochemiczne, moczu, badanie fizykalne, pomiary parametrów życiowych i elektrokardiogram. - Stężenia surowicze patogennych przeciwciał anty-AChR i anty-MuSK były analizowane metodą radioimmunoprecypitacji w LabCorp (Burlington, NC, USA). Stężenie surowicze anty-LRP4 było oznaczane metodą immunofluorescencji opartej na komórkach w Athena Diagnostics w Quest (Marlborough, MA, USA). W Chinach w lokalnej placówce LabCorp stosowano następujące testy: ELISA dla anty-AChR i anty-MuSK oraz dla anty-LRP4, lokalnie dostępną metodę pośredniej immunofluorescencji opartej na komórkach. Standardowe oceny bezpieczeństwa oraz zdarzenia niepożądane były monitorowane przez cały okres badania. - w ab.konf <i>Katzberg 2025</i>: TEAE, TEAE szczególnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zostały przedstawione dla fazy randomizowanej i fazy OLE. - dodatkowo zgłoszono zmiany i zmiany istotne klinicznie w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych i ryzyku sercowo-naczyniowym (CV) ([SCORE2]). 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej oszacowano przy użyciu algorytmu SCORE2 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (kluczowe dane wejściowe to: skurczowe ciśnienie krwi, lipoproteiny o wysokiej gęstości [HDL] i lipoproteiny o niskiej gęstości [LDL]). - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zostały zakodowane zgodnie z MedDRA, wersja 26.1. - czas trwania faz DB i OLE był różny, przedstawiono skorygowane o ekspozycję wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Vibrance-mg - Ocena bezpieczeństwa stanowiła <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		Kierunek zmian: wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]. W rozpatrywanej jednostce chorobowej za szczególnie istotne należy uznać ciężkie zdarzenia związane z miastenią i kryzysem miastenicznym oraz TEAE związane z zakażeniami [Raport TLI 2025].

Skróty: MCI – istotna klinicznie poprawa stanu chorego, MSE – minimalna ekspresja objawów; CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; GCP – dobra praktyka kliniczna; TEAE – zdarzenia powstałe w trakcie leczenia

3.4.4.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA 2025, ChPL Imaavy®];
- 1 publikacja FDA [FDA 2025];
- 1 rekord w bazie ADRReports [ADRReports 2026];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2026]
- 1 rekord w bazie FAERS [FAERS 2026].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 31 publikacji opisujących badania kliniczne. Nie znaleziono badań zakończonych (nieopublikowanych) dla NIP w rozpatrywanej populacji docelowej.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

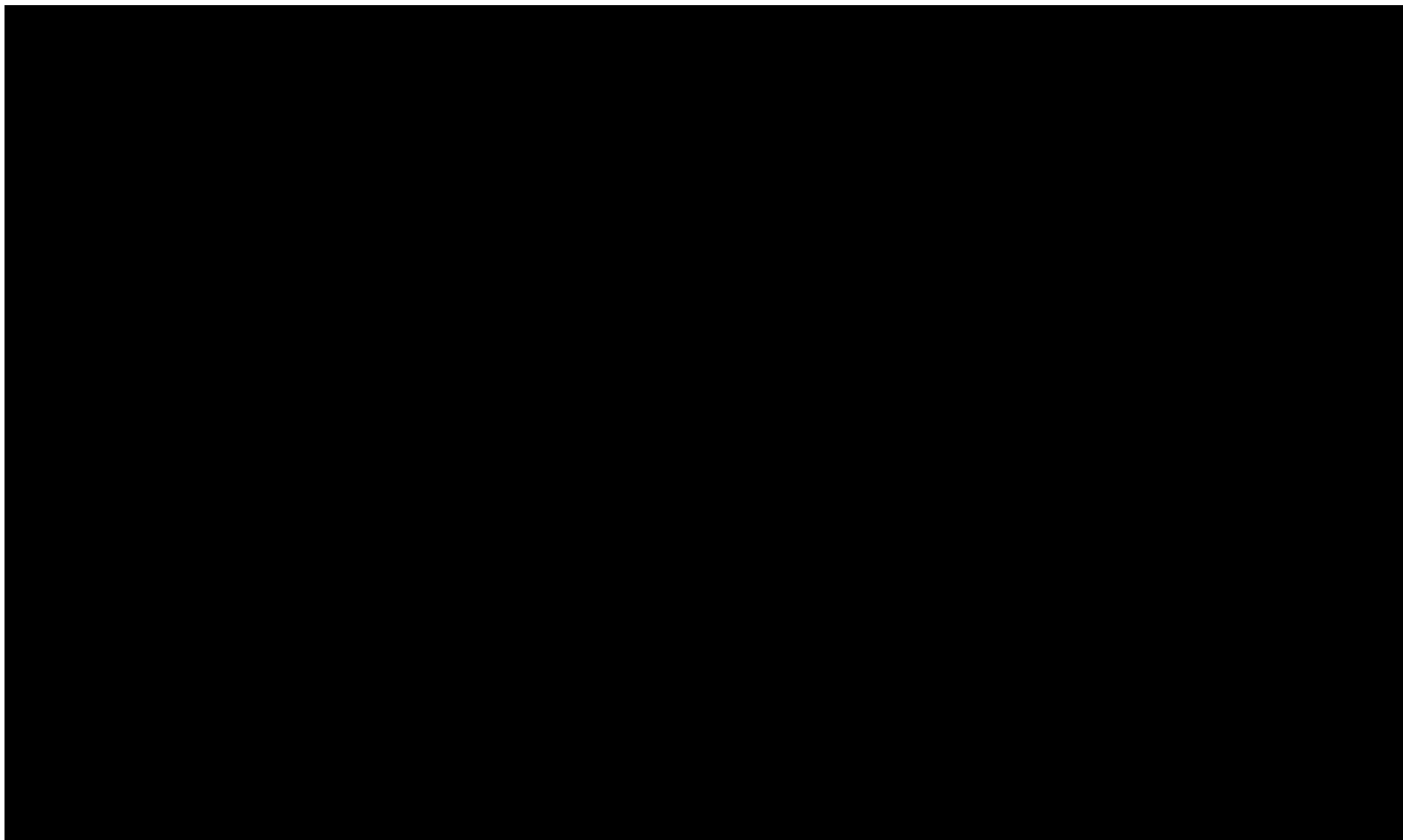
[REDACTED]

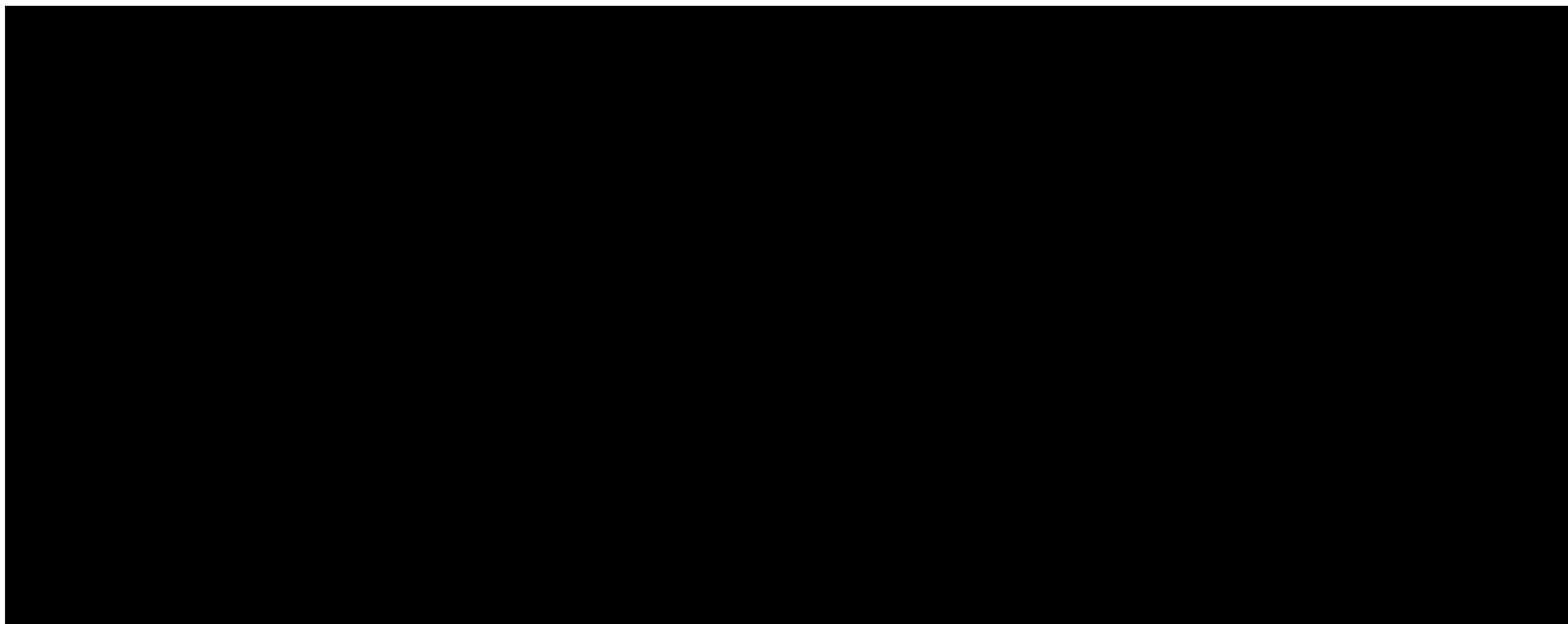
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





3.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.6.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali MG-ADL względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) lub różnicy średnich obliczony metodą najmniejszych kwadratów (**LSMD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.4 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach
LSMD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów LSM

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wynoszący 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosząca 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wynoszący 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosząca -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.6.2. Plan analizy statystycznej – badanie Vivacity-MG3

Badanie zostało zaprojektowane tak, aby miało co najmniej 90% mocy przy dwustronnym błędzie typu I na poziomie 5%, aby wykryć standaryzowany efekt wielkości wynoszący co najmniej 0,57, zakładając 20% wskaźnik utraty chorych w 24. tygodniu i wykorzystując model mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM). Standaryzowany efekt wielkości wynoszący 0,57 został oparty na szacunkach różnic między grupami ($\geq 1,7$) i odchyleniach standardowych (około 3) uzyskanych z symulacji prób klinicznych dla całkowitego wyniku w skali MG-ADL.

Na podstawie tych rozważań zaplanowano wielkość próby wynoszącą co najmniej 150 zakwalifikowanych chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał, po 75 w każdej grupie terapeutycznej. Niezależnie od obliczeń wielkości próby, planowano również włączenie około 40 chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał (po 20 w każdej grupie terapeutycznej), które zostałyby losowo przydzielone do leku badanego, aby ocenić

skuteczność nipokalimabu w tej grupie chorych. Wielkość próby 75 chorych dodatnich na obecność przeciwciał w każdej grupie terapeutycznej zapewniła również co najmniej 90% mocy do wykrycia standaryzowanego efektu wielkości wynoszącego co najmniej 0,57 dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego QMG.

Analizy według podgrup przeciwciał (AChR-dodatnie, MuSK-dodatnie, LRP4-dodatnie, przeciwciała ujemne) przeprowadzono dla pierwszorzędnego punktu końcowego MG-ADL, dodając podgrupę przeciwciał jako główny czynnik w modelu MMRM oraz uwzględniając interakcje między interwencją badaną a podgrupą przeciwciał oraz między interwencją badaną, punktem czasowym i podgrupą przeciwciał. Różnicę między grupami w średniej zmianie względem wartości początkowej w tygodniach 22.–24. oraz 95% przedziały ufności oszacowano z modelu MMRM dla każdej podgrupy. Taką samą analizę wykonano dla całkowitego wyniku QMG (pierwszy kluczowy punkt drugorzędowy).

Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono na zbiorze danych obejmującym wszystkich losowo przydzielonych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (całkowitą lub częściową) nipokalimabu lub placebo w fazie podwójnie zaślepionej. Analizy skuteczności przeprowadzono na zbiorze danych, który obejmował chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa, którzy byli dodatni na obecność dla patogennych przeciwciał związanych z uogólnioną miastenią (anty-AChR, anty-MuSK lub anty-LRP4), co potwierdzono przed randomizacją.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu SAS w wersji 9.04 oraz R w wersji 4.2.1. Analizy pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności oraz pięciu kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności były testowane na dwustronnym poziomie istotności wynoszącej 0,05. Zastosowano podejście stałej sekwencji, aby kontrolować błąd typu I w odniesieniu do głównego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności osiągnął istotność statystyczną na poziomie dwustronnego α wynoszącego 5%, pięć kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności analizowano w hierarchicznej kolejności, zgodnie z podejściem o stałej sekwencji. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były uznawane za statystycznie istotne (na poziomie dwustronnym 0,05) tylko wtedy, gdy punkt końcowy był indywidualnie istotny, a poprzednie punkty w hierarchii również były istotne.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności został przeanalizowany przy użyciu modelu MMRM, gdzie zmienną zależną była tygodniowa zmiana w stosunku do wartości początkowej. Czynniki w modelu były: grupa terapeutyczna, status przeciwciał (dodatni dla AChR, dodatni dla MuSK lub ujemny dla AChR i MuSK, zgodnie z randomizacją), region, tydzień oraz interakcja między grupą terapeutyczną a tygodniem. Początkowy całkowity wynik MG-ADL był uwzględniony jako współzmienna, a efekt chorego był losowy.

Analizy MMRM przeprowadzono na danych obserwowanych. Przerwanie leczenia lub zmiana standardowej terapii były uznane za brakujące dane w analizie pierwotnej. Nie przeprowadzano imputacji brakujących obserwacji. Różnice między grupami w uśrednionej zmianie w tygodniach 22., 23. i 24. przetestowano za pomocą testu F dla liniowego kontrastu, który uśredniał zmianę od wartości początkowej w tych punktach czasowych. Analizy wrażliwości dla „punktu przełomowego” zostały przeprowadzone w celu oceny założenia o losowym braku danych w analizie MMRM dla głównego punktu końcowego (szczegółowe wyniki przedstawiono w Załączniku 17.1).

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oparty na wyniku w skali QMG został przeanalizowany za pomocą tego samego modelu MMRM co punkt pierwszorzędowy. Pozostałe punkty końcowe skuteczności, wyniki farmakodynamiczne i wyniki bezpieczeństwa zostały podsumowane w sposób opisowy.

Każdy z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących odsetka chorych z odpowiedzią w skali MG-ADL, został przeanalizowany za pomocą testów Cochran-Mantela-Haenszela, z uwzględnieniem warstw randomizacji na podstawie początkowego całkowitego wyniku MG-ADL (≥ 9 , < 9), statusu przeciwciał i regionu. Obliczono różnice między grupami w odsetku chorych oraz 95% przedziały ufności (na podstawie aproksymacji normalnej). Brak odpowiedzi zakładano w punktach czasowych z brakującymi ocenami lub w punktach czasowych po przerwaniu leczenia lub zmianie standardowej opieki.

Różnice między grupami terapeutycznymi w osiąganiu MCI i klinicznie istotnej poprawy oceniano za pomocą nieskorygowanych ilorazów szans (OR) i 95% przedziałów ufności (CI). Medianę procentowego czasu trwania badania, podczas którego chorzy utrzymywali MCI, istotną poprawę i MSE, porównano między grupami za pomocą testu sumy rang Wilcoxa. Do przedstawienia i porównania zmian w wynikach zgłaszanych przez chorych (PRO) między grupami terapeutycznymi od momentu rozpoczęcia badania do 24. tygodnia wykorzystano statystykę opisową.

Średnią zmianę względem wartości wyjściowej w skali Neuro-QoL dotyczącej oceny zmęczenia w czasie 24. tygodni porównano przy użyciu modelu MMRM. Odsetek chorych, którzy osiągnęli znaczącą poprawę w obrębie danej osoby (MWPI; zdefiniowaną jako poprawa o $\geq 6,7$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej) w 24. tygodniu, porównano między ramionami leczenia przy użyciu testu chi-kwadrat. Prawdopodobieństwo utrzymania MWPI przez $\geq 8.$, 12., 16. lub 20. tygodni oceniono przy użyciu modeli regresji logistycznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

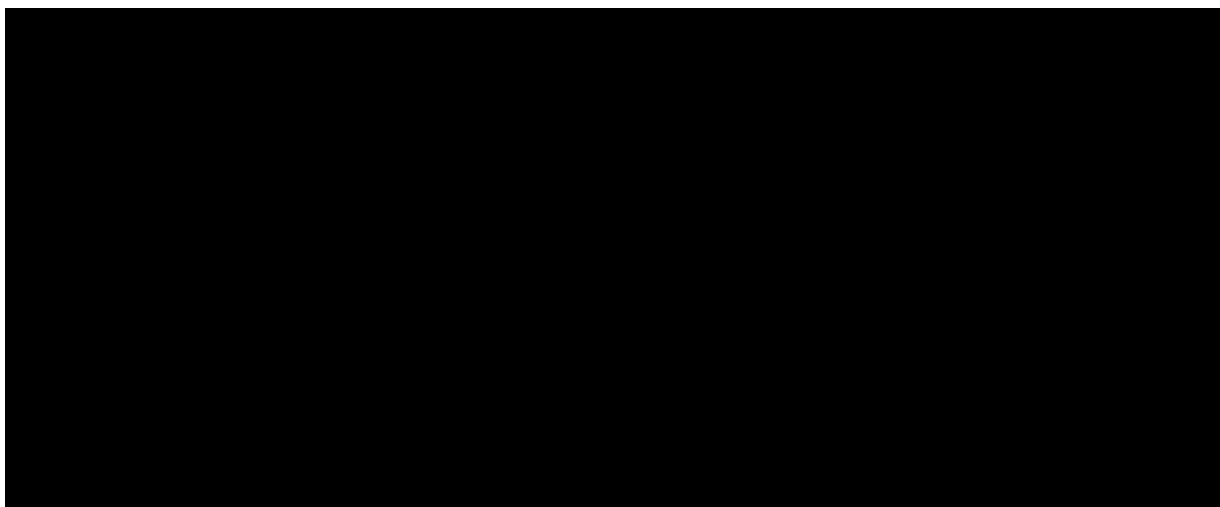
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

3.7. Ocena jakości informacji

3.7.1. Badanie *Vivacity-MG3*

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 17.10.

Szczegółowej ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Vivacity-MG3*, tj. różnica między NIP+SOC a PLC+SOC dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej w skali MG-ADL, uśrednionej dla tygodni 22., 23. i 24. w populacji ITT tj. chorych z seropozytywną gMG z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał (dla AChR, MuSK lub LRP4). Nie zidentyfikowano uzasadnienia przeprowadzenia odmiennej oceny w przypadku pozostałych punktów końcowych. Należy przy tym podkreślić, że metody pomiaru wyników były odpowiednie dla ocenianych punktów końcowych.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *Vivacity-MG3* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również było niskie.

Ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników
<i>Vivacity-MG3</i>					

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bar Index	Approximate Length (Percentage)
1	95%
2	65%
3	55%
4	50%
5	45%
6	40%
7	35%
8	30%
9	25%
10	20%

3.8. Zasady ekstrakcji danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Imaavy®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 17.11);
- nie ekstrahowano danych z wykresów;
- w badaniu *Vivacity-MG3* nadrzędną publikację stanowiła publikacja *Antozzi 2025*. Jako dodatkowe źródła danych uwzględniono m.in. włączone abstrakty konferencyjne;
- z badania *Vivacity-MG3* nie ekstrahowano danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki nipokalimabu;
- z badania *Vivacity-MG3* w analizie skuteczności zaprezentowano wyniki dla różnic między analizowanymi grupami, tj. NIP+SOC oraz PLC+SOC, oraz odpowiednie p-wartości raportowane przez autorów publikacji. **Odstąpiono od własnych obliczeń z uwagi na przyjęte przez autorów definicje punktów końcowych oraz zastosowaną metodykę statystyczną, obejmującą procedurę testowania hierarchicznego;**
- z badania *Vivacity-MG3* w ocenie bezpieczeństwa nie analizowano zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością w obu grupach;
- z badania *Vivacity-MG3* w analizie skuteczności w przypadku danych przedstawionych w publikacji jako n (% [95% CI]) odstąpiono od przedstawiania wartości 95% CI;
- z fazy OLE badania *Vivacity-MG3* przedstawiono w niniejszym raporcie wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa **jedynie wyniki dla grupy kontynuującej stosowanie terapii NIP tj. stosującej NIP/NIP + SOC**. Nie uwzględniono wyników dla chorych którzy w fazie otwartej zmienili terapię z PLC + SOC na NIP tj. grupy PLC/NIP + SOC oraz danych przedstawionych dla fazy OLE dla łącznej grupy NIP (z wyjątkiem danych z Załącznika 17.1.4);
- z ab. konf *Silvestri 2025* do fazy OLE badania *Vivacity-MG3* nie przedstawiono w formie tabelarycznej danych dla innych okresów obserwacji niż tydzień 24. (faza DB), tydzień 48. (faza OLE);

-
- z badania *Vibrance-mg* jeśli dla danej wartości średniej przedstawiono zarówno błąd standardowy (SE) jak i 95% przedział ufności (CI), to w raporcie uwzględniono jedynie SE;
 - w analizie bezpieczeństwa podstawę do wnioskowania stanowią dane przedstawione jako n (%).
-

4. Ocena skuteczności eksperymentalnej – badanie *Vivacity-MG3*

Skuteczność eksperymentalna NIP + SOC względem PLC + SOC została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 *Vivacity-MG3*, przeprowadzonym u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Antozzi 2025*. Dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 24. tyg. Analizą objęto pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę wyniku w skali MG-ADL oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe.

W analizie uwzględniono również dane z odnalezionych abstraktów konferencyjnych oraz dane z dokumentu *EMA 2025*. Uwzględniono m.in. dane z *ab. konf Nowak 2024* w którym przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą kontroli choroby na podstawie wyniku w skali MG-ADL w czasie trwania badania *Vivacity-MG3*.

Uogólniona miastenia prowadzi do zmęczenia i osłabienia mięśni opuszkowych, oddechowych i osiowych, co ma negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie chorych i jakość ich życia związaną ze stanem zdrowia. Większe nasilenie choroby wiąże się z gorszą jakością życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Wielu chorych doświadcza znacznego obciążenia chorobą resztkową i niskiej jakości życia, nawet gdy gMG wydaje się kontrolowana klinicznie. Dlatego też, dodatkowo w ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z abstraktu konferencyjnego *Vissing 2025*, w którym zaprezentowano wyniki z badania *Vivacity-MG3* dotyczące wpływu terapii NIP+SOC na zmęczenie odczuwane przez chorych. Uwzględniono także ab. konferencyjny *Vicente 2025* w którym analizowano dane dotyczące raportowanej przez chorych jakości życia (HRQoL) i satysfakcji z leczenia.

U 15–50% chorych z uogólnioną miastenią występują objawy oczne (opadanie powiek, podwójne widzenie). Objawy oczne w gMG ograniczają codzienną aktywność (np. prowadzenie pojazdów, czytanie) i znacząco obniżają jakość życia. W raporcie uwzględniono dane z ab. konferencyjnego *Claeys 2025a*, w którym przedstawiono wyniki analizy *post-hoc*, mającej na celu ocenę skuteczności NIP w porównaniu z PLC+SOC w podgrupie chorych z umiarkowanymi do ciężkich objawami ocznymi (MSOM). Populację MSOM zdefiniowano

jako wynik wyjściowy ≥ 2 pkt w pozycjach dotyczących podwójnego widzenia lub opadania powieki w skali MG-ADL.

Analizą objęte następujące punkty końcowe:

- wynik MG-ADL;
- wynik QMG;
- całkowite stężenie IgG;
- ocena zmęczenia;
- jakość życia i satysfakcja z leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dodatkowe wyniki z badania *Vivacity-MG3*, przedstawiono w Załączniku 17.1.

4.1. Wynik MG-ADL

Skala MG-ADL służy do oceny czynności dziennych w miastonii. Całkowity wynik w skali MG-ADL zawiera się w przedziale od 0. do 24. pkt, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby, a ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę.

Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego przez chorych w skali MG-ADL wynosi 2 punkty.

Zmiana o co najmniej 1 punkt w pozycjach MG-ADL może mieć znaczenie z punktu widzenia indywidualnego chorego, na przykład zmiana o 1 punkt w dziedzinie oddychania może oznaczać różnicę między odczuwaniem duszności a koniecznością stosowania respiratora. [ab.konf Farmakidis 2024].

W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego, w badaniu *Vivacity-MG3* stwierdzono istotnie większe uśrednione zmniejszenie całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowej w tygodniach 22., 23. i 24. dla grupy nipokalimabu w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,0024$). Należy zauważyć, iż średnia różnica na korzyść grupy NIP + SOC była istotna statystycznie już w pierwszych tygodniach obserwacji.

W analizowanych podgrupach chorych, w tym z przeciwciałami przeciwko AChR, jak i przeciwko MuSK średnia zmiana wyniku również była istotnie większa w grupie badanej niż kontrolnej. Zarówno kohorty z przeciwciałami przeciwko AChR, jak i przeciwko MuSK wykazały poprawę wyniku w skali MG-ADL, zgodną z ogólnymi wynikami w grupie badanej. Nie zaobserwowano statystycznej różnicy w średniej zmianie wyniku w skali MG-ADL od wartości

początkowej w tygodniach 22., 23. i 24. między grupami leczonymi w subpopulacji bez przeciwciał.

Dwoje z trzech chorych z przeciwciałami przeciwko LRP4 miało oceny do tygodnia 24., przy czym obaj chorzy, jeden w grupie nipokalimabu i jeden w grupie kontrolnej, wykazali redukcję wyniku w skali MG-ADL w tygodniu 24. Przeciwciała przeciwko LRP4 należą do podklas IgG1 i IgG2, a obaj chorzy leczeni nipokalimabem, którzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko LRP4, wykazali szybkie i trwałe redukcje całkowitego stężenia IgG oraz podklas IgG1 i IgG2 podczas fazy podwójnie zaślepionej do tygodnia 24., w porównaniu z jednym chorym z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko LRP4 który otrzymał placebo.

W 24. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę wyniku na korzyść NIP + SOC w porównaniu z placebo + SOC w zakresie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej we wszystkich domenach skali MG-ADL.

Wyniki analizy *post hoc* przeprowadzonej na podgrupie chorych z gMG z MSOM sugerują, że chorzy leczeni NIP wykazali istotną poprawę wyniku podskali ocznej MG-ADL i całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 11.

Zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości początkowej – badanie *Vivacity-MG3*^A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami, (95% CI)	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Pierwszorzędowy punkt końcowy									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24.	Ogółem	24 tyg.	-4,70 (0,33)	77	-3,25 (0,34)	76	-1,45 (-2,38; -0,52)	TAK p=0,0024
		Anty-AChR+^^		-5,06 (-5,78; -4,33)	63	-3,44 (-4,13; -2,74)	70	-1,62 (-2,62; -0,62)	TAK*
		Anty-MuSK+^^		-3,79 (-5,47; -2,10)	12	-0,25 (-3,02; 2,53)	4	-3,54 (-6,78; -0,30)	TAK*
		Wynik ujemny na obecność przeciwciał^^		-3,30 (-4,62; -1,99)	20	-3,23 (-4,46; -1,99)	22	-0,08 (-1,87; 1,71)	NIE*
		Kobiety		b/d	b/d	b/d	b/d	-0,86 (-2,06; 0,34)^^^	b/d
		Mężczyźni		b/d	b/d	b/d	b/d	-2,39 (-3,87; -0,91)^^^	b/d
Vivacity-MG3 (EMA 2025)		Ogółem#		-4,68 (0,32)	69	-3,29 (0,32)	62	-1,39 (-2,31; -0,47)	TAK p=0,003
Vivacity-MG3 (Clayes 2025a)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL w tygodniu 24.	MSOM		-4,1 (b/d)	47	-2,7 (b/d)	41	-1,35 (0,68)##	TAK p=0,025
Vivacity-MG3 (ab. konf Nowak 2024)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL	Ogółem	1 tydz.	-2,72 (2,98)	75	-1,77 (2,43)	71	-0,82 (0,41)**	TAK p=0,046

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami, (95% CI)	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Farmakidis 2024)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku w skali MG-ADL – domena opuszkowa***	Ogółem	24 tyg.	-1,9 (b/d)	b/d	-1,3 (b/d)	b/d	b/d	TAK p=0,007
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku w skali MG-ADL – domena kończynowa***			-1,4 (b/d)		-0,9 (b/d)			TAK p=0,002
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku w skali MG-ADL – domena oczna***			-1,3 (b/d)		-0,6 (b/d)			TAK p=0,054
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku w skali MG-ADL – domena oczna***			-0,4 (b/d)		-0,1 (b/d)			TAK p=0,029
Vivacity-MG3 (Clayes 2025a)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku w skali MG-ADL – domena oczna	MSOM	24 tyg.	-1,5 (b/d)	47	-1,0 (b/d)	41	b/d	TAK p=0,046

^Pierwszorzędowy punkt końcowy został przeanalizowany za pomocą modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM), w którym zmienną zależną była tygodniowa zmiana w stosunku do wartości początkowej. Czynniki w modelu obejmowały: grupę terapeutyczną, status przeciwciał (dodatni dla receptora acetylocholino [AChR], dodatni dla kinazy tyrozynowej specyficznej dla mięśni [MuSK] lub ujemny dla AChR i MuSK, zgodnie z randomizacją), region, tydzień oraz interakcję między grupą terapeutyczną a tygodniem. Początkowy całkowity wynik MG-ADL był uwzględniony jako współzmienna, a efekt chorego był losowy. Całkowity wynik MG-ADL zawiera się w przedziale od 0 do 24; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie objawów

^^Wynik jako LSM (95% CI)

^^^wynik jako szacowana różnica między grupami

*Według informacji przedstawionej przez autorów badania

**Wynik jako różnica LSM (SE)

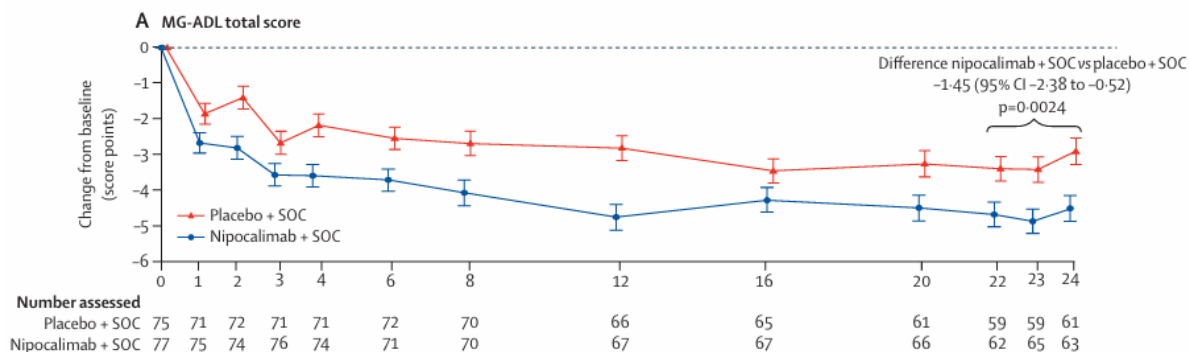
***Średnia

#wynik dla analizy MMRM

##wynik jako MD (SE)

Rysunek 4.

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali MG-ADL względem wartości początkowych w czasie 24. tygodni – badanie *Vivacity-MG3**



*Symbole reprezentują średnie najmniejszych kwadratów w każdym punkcie czasowym, a słupki błędów oznaczają SE

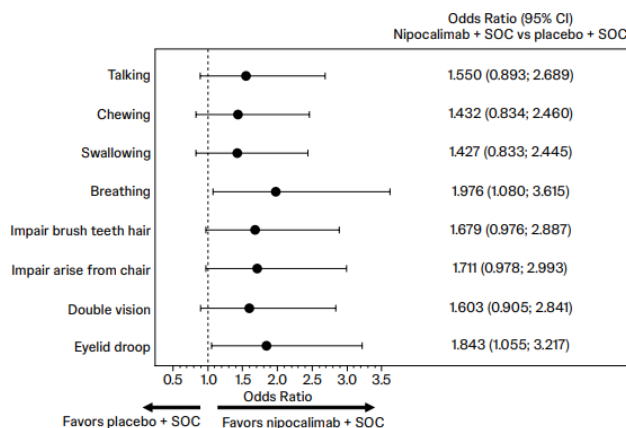
Źródło: *Vivacity-MG3* (Antozzi 2025)

Dane przedstawione w *ab.konf Farmakidis 2024* wskazują, iż większa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitej punktacji MG-ADL **wynikała z większych zmian wyniku dla wszystkich domen tej skali w grupie NIP + SOC w porównaniu z placebo + SOC** w tygodniach 22.-24. Na poziomie poszczególnych pozycji odsetek chorych, którzy osiągnęli próg odpowiedzi (poprawa o ≥ 1 pkt) wahał się od 42,7% w przypadku „połykania” do 97,6% w przypadku „oddychania” w czasie 24. tygodni, przy czym dla grupy NIP + SOC wykazano korzystny wynik w porównaniu z PLC + SOC dla wszystkich domen w skali MG-ADL. Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy o co najmniej 2 pkt również było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 5.

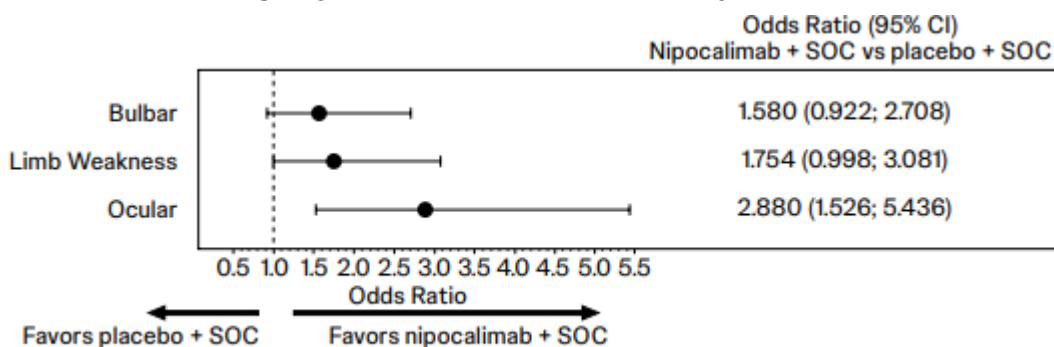
Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy wyniku o ≥ 1 punkt w skali MG-ADL w czasie 24 tygodni na poziomie poszczególnych domen – badanie *Vivacity-MG3*



Źródło: Vivacity-MG3 (ab.konf Farmakidis 2024)

Rysunek 6.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL w czasie 24 tygodni na poziomie poszczególnych domen – badanie *Vivacity-MG3*



Note: The respiratory domain has only 1 item (breathing) and is represented in Figure 4.

Źródło: Vivacity-MG3 (ab.konf Farmakidis 2024)

4.1.1. Kontrola choroby w skali MG-ADL

W badaniu *Vivacity-MG3* analizowano także częstość występowania kontroli choroby w skali MG-ADL. W badaniu analizowano m.in. odsetek chorych, którzy osiągnęli znaczącą zmianę w obrębie danego chorego, definiowaną jako poprawa o ≥ 2 punkty (klinicznie trwała poprawa) i poprawę o ≥ 3 punkty (klinicznie znacząca poprawa) w łącznych wynikach w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24.

Klinicznie trwała poprawa o ≥ 2 pkt w uśrednionym całkowitym wyniku MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. w porównaniu z wartością początkową została odnotowana w badaniu u ok. 69%

chorych w grupie badanej oraz u ok. 53% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Znacznie większy odsetek chorych leczonych nipokalimabem + SOC osiągnął klinicznie trwałą poprawę ≥ 3 pkt względem wartości początkowych w skali MG-ADL w porównaniu z placebo + SOC.

Wczesna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź w tygodniu 1., tygodniu 2. lub tygodniach 1. i 2., również wystąpiła częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale w tym przypadku różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

W przypadku dwóch pozostałych kategorii odpowiedzi na leczenie, mimo że odpowiedzi te wystąpiły częściej w grupie badanej niż kontrolnej, **autorzy zgodnie z predefiniowaną sekwencją testowania nie przeprowadzili formalnej oceny istotności statystycznej dla różnicy między grupami, ponieważ porównanie dla punktu końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Częstość występowania kontroli choroby w skali MG-ADL – badanie Vivacity-MG3^A

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI) [%]	IS*
				n (%)	N	n (%)	N		
Częstość występowania kontroli choroby w skali MG-ADL									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Klinicznie trwała poprawa tj. o ≥2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową	Ogółem^	24 tyg.	53 (68,8)	77	40 (52,6)	76	16,2 (0,9; 31,5)	TAK p=0,021
Vivacity-MG3 (ab konf. Nowak 2024)		≥8 tyg.		n/o (70,1)	54	n/o (55,3)	42	1,90 (0,98; 3,70)***	NIE p=0,067
		≥12 tyg.		n/o (64,9)	50	n/o (35,5)	27	3,36 (1,73; 6,52)***	TAK p<0,001
		≥16 tyg.		n/o (59,7)	46	n/o (28,9)	22	3,64 (1,86; 7,14)***	TAK p<0,001
		≥20 tyg.		n/o (53,2)	41	n/o (27,6)	21	2,98 (1,52; 5,85)***	TAK p=0,002
	Ogółem	41 (53,2)^^		77	21 (27,6)^^	76	2;93 (1,49; 5,75)***	b/d	
	≥8 tyg.	n/o (64,9)		50	n/o (36,8)	28	3,17 (1,64; 6,15)***	TAK p<0,001	
	≥12 tyg.	n/o (57,1)		44	n/o (25,0)	19	4,00 (2,01; 7,96)***	TAK p<0,001	
	≥16 tyg.	n/o (48,1)		37	n/o (18,4)	14	4;10 (1,97; 8,52)***	TAK p<0,001	
	≥20 tyg.	n/o (41,6)		32	n/o (15,8)	12	3;79 (1,76; 8,15)***	TAK p<0,001	
	Vivacity-MG3	Ogółem		46 (59,7)	77	32 (42,1)	76	17,6 (2,0; 33,2)	b/d

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI) [%]	IS*
				n (%)	N	n (%)	N		
(EMA 2025)	Poprawa o ≥4 pkt w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			37 (48,1)		20 (26,3)		21,7 (6,8; 36,7)	b/d
	Poprawa o ≥5 pkt w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			32 (41,6)		15 (19,7)		21,8 (7,6; 36,0)	b/d
	Poprawa o ≥6 pkt w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			25 (32,5)		13 (17,1)		15,4 (1,9; 28,8)	b/d
	Poprawa o ≥7 pkt w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			19 (24,7)		7 (9,2)		15,5 (3,8; 27,1)	b/d
	Poprawa o ≥8 pkt w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			12 (15,6)		3 (3,9)		11,6 (2,4; 20,8)	b/d
Vivacity-MG3 (EMA 2025)	Klinicznie trwała poprawa tj. o ≥2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową^^	AChR+		44 (69,8)	63	39 (54,9)	71	14,9 (-1,3; 31,1)	b/d
		MuSK+		8 (66,7)	12	0 (0,0)	4	66,7 (40,0; 93,3)	b/d
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025, EMA 2025)	Wczesna odpowiedź tj. poprawa o ≥2 pkt w skali MG-ADL w 1. i/lub 2. tygodniu w porównaniu z wartością początkową			48 (62,3)	77	41 (53,9)	76	8,4 (-7,2; 24,0)	NIE p=0,23
	Poprawa o ≥2 pkt w skali MG-ADL w tygodniach od 4. do 24. w porównaniu z wartością początkową, z ≤2. nie kolejnymi odchyleniami pomiaru między tygodniem 6. a 23. [utrzymująca się odpowiedź]			43 (55,8)		20 (26,3)		29,5 (14,7; 44,4)	n/o** p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI) [%]	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
	≥50% poprawa średniej zmiany wyniku w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. w porównaniu z wartością początkową		36 (46,8)		19 (25,0)		21,8 (7,0; 36,6)	n/o** p=0,002

*Wartości p pochodzą z testu Cochran-Mantel-Haenszela, uwzględniającego wyjściowy całkowity wynik MG-ADL (<9 lub ≥9), status przeciwciał i region

****Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne**

***Wynik jako OR z 95% CI

^W *ab. konf Nowak 2024* wskazano, iż prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy o ≥2 punkty w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. było 2,49 razy większe w przypadku stosowania nipokalimabu + SOC w porównaniu z placebo + SOC (61,0% vs 38,7%; OR [95% CI]: 2,49 [1,29, 4,77]; p=0,009)

^^obliczono samodzielnie liczbę n

W badaniu *Vivacity-MG3* mediana procentu czasu utrzymania poprawy wyniku o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL była większa w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio 84,5% i 39,9%. Mediana procentu czasu z poprawą wyniku o ≥ 3 punkty w całkowitej punktacji MG-ADL wyniosła 69,6% w grupie otrzymującej nipokalimab + SOC w porównaniu z 20,2% w grupie otrzymującej placebo + SOC.

Autorzy badania zgodnie z predefiniowaną sekwencją testowania nie przeprowadzili formalnej oceny istotności statystycznej dla różnicy między grupami, ponieważ porównanie dla punktu końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 13.
Mediana czasu utrzymania kontroli choroby w skali MG-ADL – badanie *Vivacity-MG3*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI) [%]	IS*
			Mediana [%]	N	Mediana [%]	N		
<i>Vivacity-MG3</i> (ab.konf Nowak 2024)	Czas utrzymania poprawy wyniku całkowitego o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL (klinicznie trwała poprawa)	24 tyg.	84,5	b/d	39,9	b/d	n/o	n/o p=0,007
	Czas utrzymania poprawy wyniku całkowitego o ≥ 3 pkt w skali MG-ADL (klinicznie znacząca poprawa)		69,6		20,2			n/o p<0,001

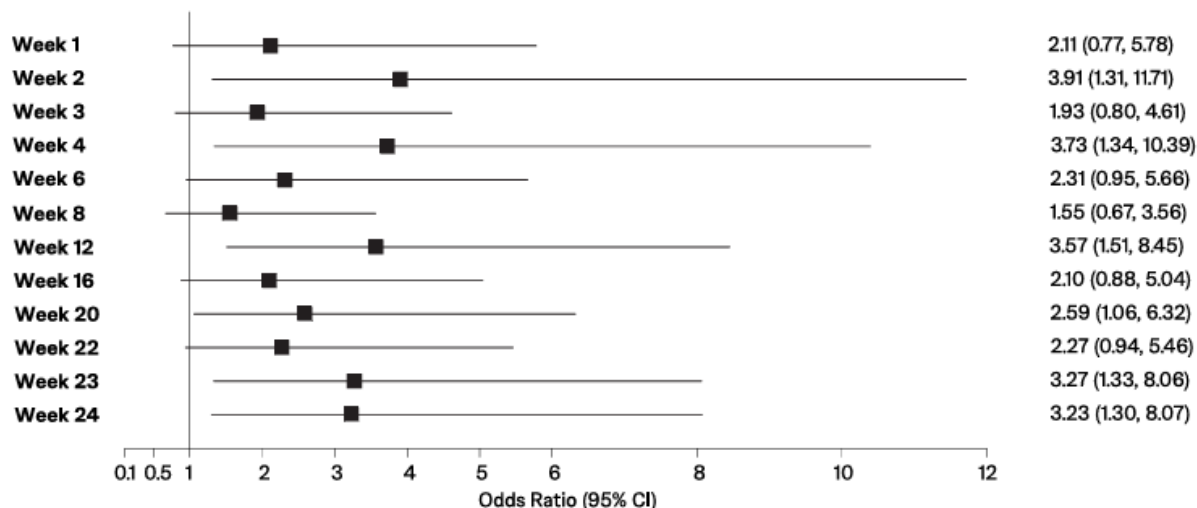
*Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne

Wyniki analizy *post hoc* przeprowadzonej na chorych z gMG z MSOM sugerują, że chorzy leczeni NIP mieli istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej, wewnątrzsobniczej poprawy w skali MG-ADL po 24. tygodniach niż chorzy z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo osiągnięcia MWPI (≥ 2 punkty poprawy) w 24. tygodniu w podskali ocznej MG-ADL wynosiło 51% w grupie NIP oraz 24% chorych w grupie kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 7.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia MWPI (≥ 2 punkty poprawy) w 24. tygodniu w podskali ocznej MG-ADL – badanie *Vivacity-MG3*



Źródło: *Vivacity-MG3* (ab.konf Claeys 2025a)

4.1.2. Minimalna ekspresja objawów (MSE)

Minimalna ekspresja objawów, definiowana jako wynik MG-ADL wynoszący 0. lub 1., jest **klinicznie istotnym punktem końcowym**, który uznaje się za pożądany cel leczenia, punkt końcowy remisji objawów w badaniu *Vivacity-MG3*.

Chorzy leczeni nipokalimabem + SOC mieli około trzykrotnie większe szanse na osiągnięcie MSE w dowolnym punkcie podczas 24.-tygodniowego badania *Vivacity-MG3* w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo + SOC. Około 31% chorych leczonych nipokalimabem osiągnęło drugorzędowy punkt końcowy w postaci minimalnej ekspresji objawów w dowolnym momencie podczas fazy podwójnie zaślepionej, w porównaniu z 13,2% chorych leczonych w grupie kontrolnej.

Ponadto ok. 10% chorych leczonych nipokalimabem osiągnęło minimalną ekspresję objawów w co najmniej 75% wszystkich punktów czasowych podczas fazy podwójnie zaślepionej, w porównaniu z ok. 1% chorych leczonych placebo.

Autorzy badania zgodnie z predefiniowaną sekwencją testowania nie przeprowadzili formalnej oceny istotności statystycznej dla różnicy między grupami w częstości występowania minimalnej ekspresji objawów, ponieważ porównanie dla punktu końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania minimalnej ekspresji objawów – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N		
Minimalna ekspresja objawów									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025, ab.konf Nowak 2024)	Minimalna ekspresja objawów w dowolnym momencie podczas fazy podwójnie zaślepionej	Ogółem	24 tyg.	24 (31,2)^	77	10 (13,2)^	76	2,99 (1,31; 6,80)	n/o
		≥8 tyg.		b/d	b/d	b/d	b/d	4,00 (1,25; 12,78)	
		≥12 tyg.						3,63 (0,96; 13,76)	
		≥16 tyg.						4,29 (0,88; 20,91)	
		≥20 tyg.						6,34 (0,74; 53,96)	
Vivacity-MG3 (EMA 2025)	Ogółem^	16 (20,8)		77	3 (3,9)	76	b/d	b/d	
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025, ab.konf Nowak 2024)	Minimalna ekspresja objawów w co najmniej 75% wszystkich punktów czasowych podczas fazy podwójnie zaślepionej		8 (10,4)	77	1 (1,3)	76	b/d	n/o	

*Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne (jeśli było dostępne)

^n obliczono samodzielnie

W przypadku chorych, którzy osiągnęli MSE w dowolnym momencie podczas fazy podwójnie zaślepionej, mediana czasu utrzymywania się MSE była około dwukrotnie dłuższa w przypadku grupy stosującej NIP + SOC i wynosiła 101,5 dnia (60,4%) w porównaniu z 55 dniami (32,7%) w przypadku grupy placebo + SOC.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Mediana czasu utrzymania MSE – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI)	IS
			Mediana (%) [dni]	N	Mediana (%) [dni]	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Nowak 2024)	Mediana czasu utrzymywania się MSE u chorych, którzy osiągnęli MSE w dowolnym momencie	24 tyg.	101,5 (60,4)	18	55 (32,7)	7	b/d	n/o*

*Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne (jeśli było dostępne)

4.2. Wynik QMG

Skala QMG to Ilościowa Skala Miastonii. Całkowity wynik QMG zawiera się w przedziale od 0. do 39. pkt, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby, a ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę. Ocena w skali QMG wykonywana jest przez lekarza.

Minimalna klinicznie istotna różnica w skali QMG wynosi 3 punkty. Należy zauważyć, iż zmiana o 1–2 punkty w skali QMG dla chorego może oznaczać różnicę między normalnym połykaniem a poważnym dławieniem się pokarmem [ab. konf Dimachkie 2025].

4.2.1. Zmiana wyniku w skali QMG

W badaniu *Vivacity-MG3* stwierdzono istotnie większe uśrednione zmniejszenie względem wartości początkowej w całkowitym wyniku QMG w tygodniach 22. i 24. dla grupy nipokalimabu w porównaniu z grupą kontrolną (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). W podgrupach anty-AChR+ i anty-MuSK+ średnia zmiana wyniku również była większa w grupie badanej niż

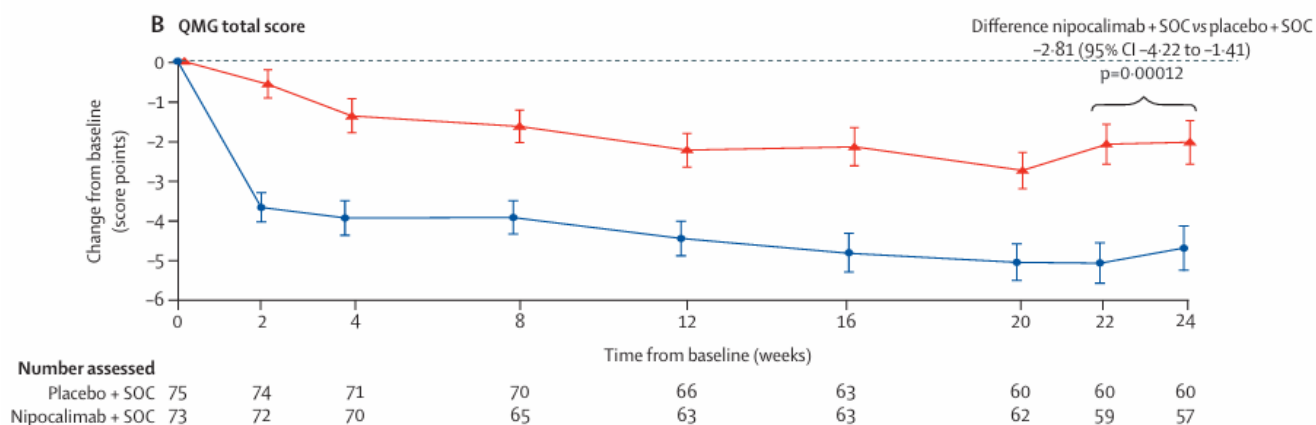
kontrolnej, ale przedstawione w badaniu dane uniemożliwiają określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami.

W grupie NIP + SOC wykazano istotną poprawę dla średniej zmiany względem wartości początkowej w obszarach opuszkowym, okulistycznym i kończyn/motorycznym w porównaniu z grupą PLC + SOC ($p < 0,05$) w czasie 24. tygodni. Terapia NIP + SOC wykazała stabilizację w obszarze oddechowym, w którym odnotowano pogorszenie w przypadku grupy PLC + SOC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Rysunek 8.

Średnia zmiana wyniku całkowitego QMG względem wartości początkowych w czasie 24. tygodni – badanie Vivacity-MG3*



*Symbole reprezentują średnie najmniejszych kwadratów w każdym punkcie czasowym, a słupki błędów oznaczają SE

Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Tabela 16.

Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości początkowej – badanie *Vivacity-MG3*^A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami, (95% CI)	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Drugorzędowy punkt końcowy									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym QMG w tygodniach 22. i 24*	Ogółem	24 tyg.	-4,86 (0,50)	77	-2,05 (0,50)	76	-2,81 (-4,22; -1,41)	TAK p=0,00012
		Anty-AChR+^^		-4,89 (-5,94; -3,84)	60	-2,01 (-3,00; -1,03)	70	-2,88 (-4,31; -1,44)	b/d
		Anty-MuSK+^^		-5,50 (-8,00; -3,01)	11	-1,73 (-5,65; 2,19)	4	-3,77 (-8,41; 0,87)	b/d
		Wynik ujemny na obecność przeciwciał^^		-1,92 (-3,78; -0,06)	19	-2,15 (-3,89; -0,42)	22	0,23 (-2,30; 2,77)	b/d
Vivacity-MG3 (EMA 2025)		Ogółem		-4,77 (0,49)	77	-1,90 (0,49)	76	-2,87 (-4,23; -1,50)	TAK p<0,001
Vivacity-MG3 (ab. konf Dimachkie 2025)	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku QMG – domena opuszkowa	Ogółem		-0,6 (b/d)	57	-0,2 (b/d)	60	b/d	TAK p=0,018
	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku QMG – domena oczna			-1,5 (b/d)		-0,7 (b/d)		b/d	TAK p=0,025
	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku QMG – domena kończynowa/motoryczna			-1,2 (b/d)		0 (b/d)		b/d	TAK p=0,013
	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej			0 (b/d)		0,2 (b/d)		b/d	TAK p=0,033

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami, (95% CI)	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	w wyniku QMG – domena oddechowa								

[^]Drugorzędowy punkt końcowy oparty na wyniku QMG został przeanalizowany przy użyciu tego samego modelu MMRM, co wynik dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Całkowity wynik QMG zawiera się w przedziale od 0 do 39; wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby. Ujemna zmiana wyniku wskazuje na poprawę

^{^^}Wynik jako LSM (95% CI)

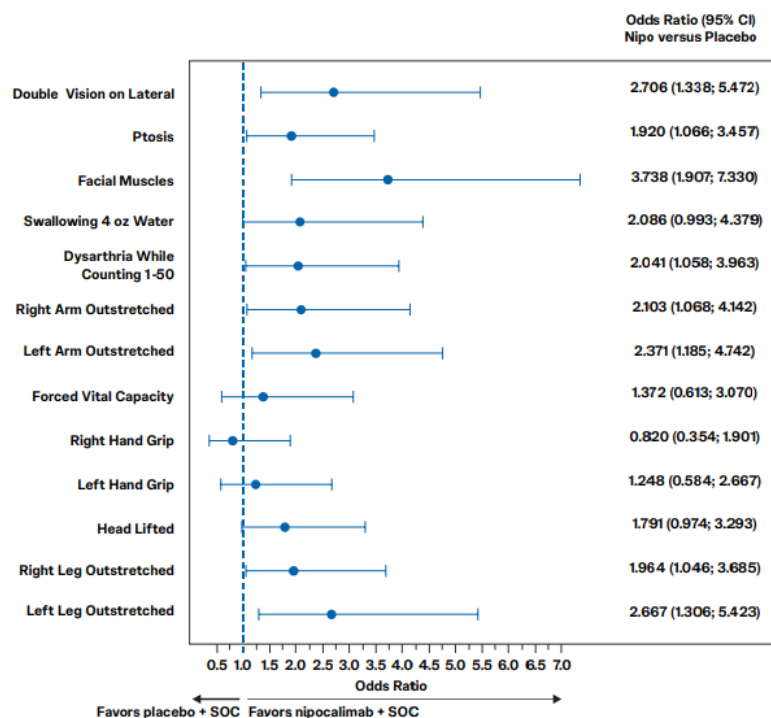
^{*}Tydzień 23. był wizytą zdalną, dlatego nie można było przeprowadzić oceny wyniku QMG

^{**}na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi w poszczególnych domenach (poprawa o ≥ 1 pkt) była większa w przypadku stosowania nipokalimabu + SOC w porównaniu z PLC + SOC w czasie 24. tygodni, z wyjątkiem uchwytu prawej ręki (OR = 0,8).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 9. Osiągnięcie odpowiedzi w ramach poszczególnych domen skali QMG – badanie Vivacity-MG3

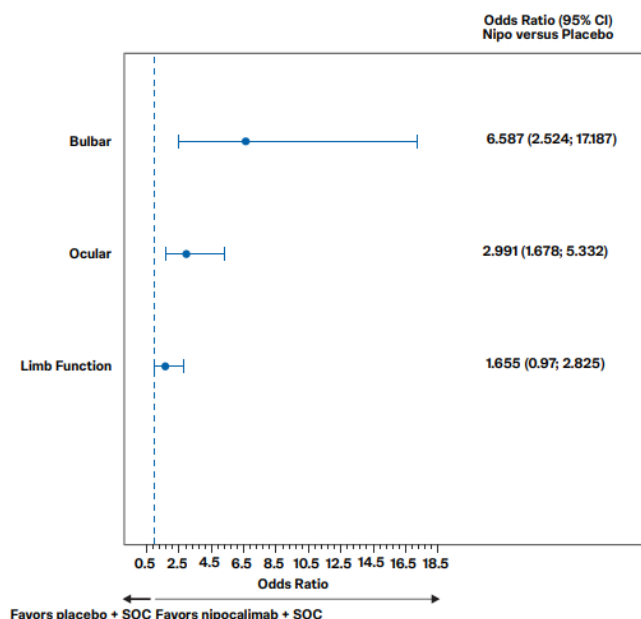


Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Dimachkie 2025)

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w danym obszarze (poprawa o co najmniej 2. punkty) było większe w przypadku grupy badanej w porównaniu z PLC+SOC w czasie 24 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 10.
Osiągnięcie odpowiedzi w ramach domen QMG – badanie Vivacity-MG3



Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Dimachkie 2025)

4.2.2. Występowanie istotnej poprawy wyniku

Terapia NIP+SOC wykazała klinicznie znaczącą poprawę całkowitego wyniku QMG w stosunku do wartości wyjściowej u chorych z gMG. Analiza *post hoc* wykazała, że NIP+SOC zapewnia trwałą kontrolę choroby wg QMG, którą osiągnięto u większości chorych w czasie pierwszych 8 tygodni. Odsetek chorych z poprawą QMG-3 w 24. tygodniu wynosił 48,1% w grupie badanej w porównaniu z 28,9% w grupie placebo+SOC. Istotnie większy odsetek chorych w grupie badanej niż kontrolnej utrzymał poprawę QMG-3 przez ≥8 tygodni.

Autorzy badania zgodnie z predefiniowaną sekwencją testowania nie przeprowadzili formalnej oceny istotności statystycznej dla różnicy między grupami w częstości występowania minimalnej ekspresji objawów, ponieważ porównanie dla punktu końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 17.

Częstość występowania poprawy wyniku całkowitego w skali QMG – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Vivacity-MG3 (EMA 2025)	Zmiana wyniku QMG o ≥ 3 pkt w tyg. od 2. do 24.	24 tyg.	26 (33,8)	77	6 (7,9)	76	25,9 (7,0; 36,6)	n/o p=0,002
Vivacity-MG3 (ab. konf Ramchandren 2025)	≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG (zmiana istotna klinicznie)	24 tyg.	37 (48,1)		22 (28,9)		b/d	b/d
	≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania		58 (75,3)		48 (63,2)		b/d	b/d
	≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG w czasie ≥ 8 tyg. po rozpoczęciu leczenia		55 (71,4)		34 (44,7)		3,18 (1,60; 6,29)	n/o p<0,001
	≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG w czasie ≥ 12 tyg. po rozpoczęciu leczenia		55 (71,4)		39 (51,3)		2,41 (1,22; 4,76)	n/o p=0,006
	Utrzymująca się ≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG przez ≥ 8 tyg.		43 (55,8)		20 (26,3)		3,89 (1,92; 7,88)	n/o p<0,001
	Utrzymująca się ≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG przez ≥ 12 tyg.		33 (42,9)		16 (21,1)		3,00 (1,44; 6,24)	n/o p=0,003
	Utrzymująca się ≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG przez ≥ 16 tyg.		31 (40,3)		11 (14,5)		4,31 (1,93; 9,66)	n/o p<0,001
	Utrzymująca się ≥ 3 -pkt poprawa wyniku w skali QMG przez ≥ 20 tyg.		28 (36,4)		9 (11,8)		4,53 (1,93; 10,62)	n/o p<0,001
	$\geq 75\%$ czasu z poprawą QMG-3		28 (36,4)		8 (10,5)		b/d	n/o p<0,001

*Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne (jeśli było dostępne)

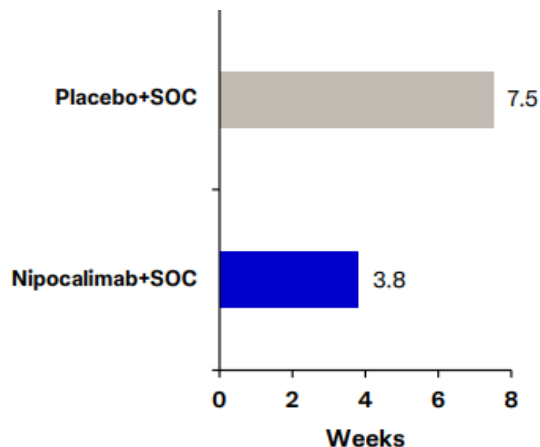
**n obliczono samodzielnie

Najwcześniejsze okresy obserwacji, w których odnotowano poprawę wyniku QMG-3 wynosiły 3,8 (3,88) tygodnia dla grupy NIP + SOC w porównaniu z 7,5 (6,33) tygodnia dla PLC + SOC.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek
Najwcześniejszy tydzień poprawy QMG-3 – badanie Vivacity-MG3

11.



Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Ramchandren 2025)

4.3. Złożona odpowiedź

MG-ADL to skala oceniana przez chorego, natomiast QMG to skala oceniana przez lekarza – **połączenie obu zapewnia kompleksowy wgląd w funkcjonowanie mięśni zarówno z perspektywy lekarza, jak i chorego**. Uwzględnienie zarówno punktu końcowego MG-ADL, jak i QMG w celu oceny chorych, u których wystąpiła odpowiedź złożona w 24. tygodniu, pozwala na kompleksową ocenę samopoczucia, funkcjonowania i radzenia sobie z chorobą u chorych z gMG [ab.konf Vicente 2025a].

Odpowiedź złożoną definiowano jako istotną klinicznie poprawę względem wartości początkowych wynoszącą ≥ 2 -pkt w skali MG-ADL i ≥ 3 -pkt w skali QMG dla wyniku ogólnego.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują, iż częściej w grupie badanej niż kontrolnej chorzy osiągnęli odpowiedź złożoną (CR), we wszystkich analizowanych punktach czasowych. Chorzy leczeni nipokalimabem+SOC mieli 4 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania odpowiedzi całkowitej (CR) niż chorzy leczeni placebo+SOC w czasie 24 tygodni obserwacji.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli złożoną odpowiedź w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia nipokalimabem, był dwukrotnie większy niż w grupie chorych otrzymujących placebo, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Utrzymująca się CR przez co najmniej 20 tyg. wystąpiła u ok. 29% chorych z grupy badanej i jedynie u ok. 9% z grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 18.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI) [^]	IS ^{***}
			n (%) [*]	N	n (%) [*]	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Beydoun 2025)		2 tyg.	b/d		b/d		4,98 (2,15; 11,57)	
		4 tyg.	b/d		b/d		4,78 (2,26; 10,08)	
Vivacity-MG3 (ab. konf Vissing 2025)	CR ^{**}	8 tyg.	40 (51,9)		18 (23,7)		3,95 (1,89; 8,25)	
		12 tyg.	42 (54,5)		18 (23,7)		4,38 (2,08; 9,24)	
		16 tyg.	43 (55,8)		21 (27,6)		3,84 (1,87; 7,88)	
		20 tyg.	42 (54,5)		23 (30,3)		2,52 (1,24; 5,13)	
		22 tyg.	43 (55,8)		18 (23,7)		4,28 (1,98; 9,26)	
		24 tyg.	36 (46,8)		16 (21,1)		3,96 (1,85; 8,51)	
		Ogółem	b/d	77	b/d	76	4,02 (2,32; 6,97)	n/o p<0,001
Vivacity-MG3 (ab. konf Beydoun 2025)	CR	0.-8. tyg.	49 (63,6)		25 (32,9)		b/d	
	CR	0.-12. tyg.	50 (64,9)		31 (40,8)		b/d	n/o p=0,001
	CR kiedykolwiek po rozpoczęciu badania	24 tyg.	54 (70,1)		39 (51,3)		b/d	n/o p=0,007
	Utrzymująca się CR	≥8 tyg.	40 (51,9)		13 (17,1)		6,34 (2,85; 14,07)	n/o p<0,001
		≥12 tyg.	30 (39,0)		9 (11,8)		5,45 (2,29; 12,98)	n/o p<0,001
		≥16 tyg.	28 (36,4)		7 (9,2)		6,40 (2,51; 16,33)	n/o p<0,001
		≥20 tyg.	22 (28,6)		7 (9,2)		4,36 (1,69; 11,23)	n/o p=0,002

^{*}n obliczono samodzielnie

^{**}chorzy, u których nie odnotowano zmian w wyniku MG-ADL i/lub QMG, zostali uznani za nie spełniających kryteriów poprawy

^{***}Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne (jeśli było dostępne)

[^]do analizy prawdopodobieństwa osiągnięcia CR w ciągu 24 tygodni wykorzystano uogólnione równania estymacyjne.

Różnice w odsetku chorych osiągających złożoną odpowiedź w poszczególnych tygodniach oceniano za pomocą stratyfikowanych testów Cochрана-Mantela-Haenszela lub dokładnych testów Fishera. Współczynniki szans (OR) obliczono za pomocą modeli regresji logistycznej.

Aby ocenić prawdopodobieństwo osiągnięcia złożonych wskaźników odpowiedzi i różnic w okresie 24 tygodni, zastosowano uogólnione równania estymacyjne w celu uwzględnienia korelacji między chorymi podczas wizyt.

W ramach eksploracyjnego podejścia *post hoc* zidentyfikowano czynniki prognostyczne CR w 24. tygodniu przy użyciu jednoczynnikowych i wieloczynnikowych modeli regresji. Zgodnie z analizą *post hoc* o nominalnej istotności zdefiniowanej jako $p < 0,05$ i bez korekty wielokrotności. Wczesna odpowiedź i wyższe (gorsze) początkowe wyniki w skali QMG dotyczące osłabienia mięśni gałki ocznej i kończyn były ważnymi czynnikami prognostycznymi osiągnięcia CR, co wskazuje na możliwość ustalenia konkretnych celów leczenia.

Rysunek Model regresji wielokrotnej – czynniki predykcyjne

12.

Predictors stayed in the final model	OR (95% CI)	p-value
Treatment, NIPO vs PBO	2.82 (1.15–6.90)	0.023
Baseline QMG Domain: Bulbar	1.52 (1.08–2.14)	0.016
Baseline QMG Domain: Limb Weakness	1.70 (1.12–2.56)	0.012
Early Response (Week 2), Yes vs No	7.40 (2.71–20.23)	<0.001

4.4. Całkowite stężenie IgG

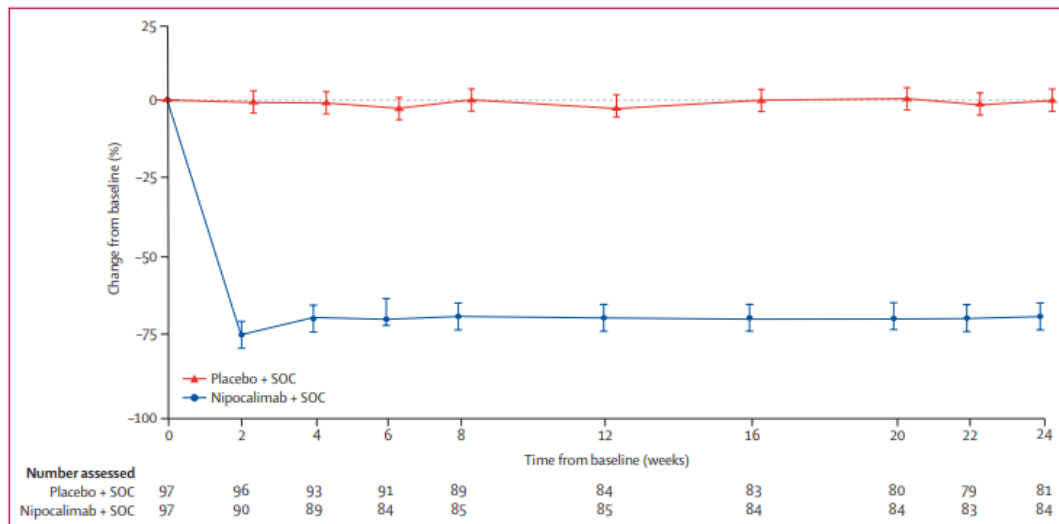
Terapia NIP+SOC wykazała szybkie i trwałe obniżenie stężenia IgG (rysunek poniżej). Mediana całkowitej redukcji IgG od wartości początkowej po podaniu dawki nasycającej wyniosła –68,8% w 24. tygodniu. Nie zaobserwowano zmian w całkowitym stężeniu immunoglobuliny typu M (IgM), immunoglobuliny typu A (IgA) lub immunoglobuliny typu E (IgE).

Dodatkowe wyniki przedstawiono w Załączniku 17.1.

Tabela 19.
Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC		PLC+SOC		IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych [%]	24 tyg.	68,8 (-75,3; -62,2)	84	b/d	81	b/d

Rysunek 13.
Mediana (IQR) zmiany stężenia IgG względem wartości początkowych w tyg. 24 w badaniu Vivacity-MG3



Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Podobne redukcje stężenia IgG obserwowano w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeciwciał.

Rysunek 14.
Procentowa zmiana stężenia IgG w 24 tyg. względem wartości początkowych w badaniu Vivacity-MG3* – analiza w podgrupach

Pathogenic IgG	Nipocalimab + SOC		Placebo + SOC	
	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)
Anti-AChR	46	-65.1% (-78.7, -38.4)	50	-10.1% (-26.0, +5.8)
Anti-MuSK	9	-38.8% (-49.4, +4.0)	5	-4.4% (-23.2, -3.9)

* Średnia redukcja miana przeciwciał przed podaniem dawki była około 7-krotnie większa w przypadku nipokalimabu niż placebo (-65,1% w porównaniu z -10,1%) dla przeciwciał anty-AChR oraz około 9-krotnie większa dla przeciwciał anty-MuSK (-38,8 w porównaniu z -4,4%).

Źródło: Vivacity-MG3 (ab.konf. Vu 2024)

4.5. Ocena zmęczenia

Ocenę zmęczenia w badaniu Vivacity-MG3 wykonano na podstawie wyniku kwestionariusza Neuro-QoL dla podskali dotyczącej zmęczenia.

W badaniu zmęczenie oceniano także na podstawie wyniku zgłaszanego przez chorych tj. w skali PGIS-F od 1. (brak) do 5. (bardzo ciężkie nasilenie) i wyniku w skali PGIC-F od 1. (dużo lepiej) do 7. (dużo gorzej).

4.5.1. Zmiana wyniku Neuro-QoL

W badaniu analizowano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowej w skali Neuro-QoL w czasie 24 tygodni.

W porównaniu z grupą otrzymującą PLC + SOC, w grupie otrzymującej NIP + SOC już w 2. tygodniu zaobserwowano większą poprawę wyniku w stosunku do wartości początkowej w zakresie zmęczenia na podstawie wyniku kwestionariusza Neuro-QoL. Poprawa wyniku po zastosowaniu NIP + SOC utrzymywała się do 24. tygodnia, a w 24. tygodniu zaobserwowano numerycznie większą poprawę wyników oceny zmęczenia w grupie badanej niż kontrolnej ($p=0,087$).

Średnią zmianę względem wartości początkowej w 24. tygodniu oceniono również w podgrupie chorych z ciężką postacią choroby zdefiniowaną jako wynik MG-ADL >9 i QMG >15. U chorych z tej podgrupy średni wynik oceny zmęczenia w ramach kwestionariusza Neuro-QoL na początku badania wynosił 68,0 pkt w grupie badanej i 62,9 pkt w grupie kontrolnej. Średnia poprawa w zakresie zmęczenia była liczbowo większa w przypadku nipokalimabu + SOC w porównaniu z placebo + SOC w 24. tygodniu.

Autorzy zgodnie z predefiniowaną sekwencją testowania nie przeprowadzili formalnej oceny istotności statystycznej dla różnicy między grupami, ponieważ porównanie dla punktu końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 20.

Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia względem wartości początkowej – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Średnia różnica, (95% CI)	IS^^
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG3 (EMA 2025)	Zmiana względem wartości początkowej (CFB) w wynikach	Ogółem		-13,17 (1,833)		-10,02 (1,856)		-3,15 (-8,32; 2,02)	b/d

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Średnia różnica, (95% CI)	IS^^
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia								
Vivacity-MG3 (ab. konf Vissing 2025)	Zmiana względem wartości początkowej (CFB)^ w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia		24 tyg.	b/d	63	b/d	61	-4,3 (-9,16; 0,62)	n/o p=0,087
			2 tyg.		75		75	-4,4 (8,88; 0,09)	n/o p=0,055
		Chorzy z wynikiem MG-ADL >9 i QMG >15 pkt	24 tyg.	-20,3 (17,42)*	14	-11,3 (15,30)*	13	-9,0 (-22,02; 4,06)	n/o**
			12 tyg.	-17,8 (11,66)*	16	-9,5 (15,21)*		-8,4 (-18,58; 1,88)	

^ujemna zmiana wyniku oznacza poprawę

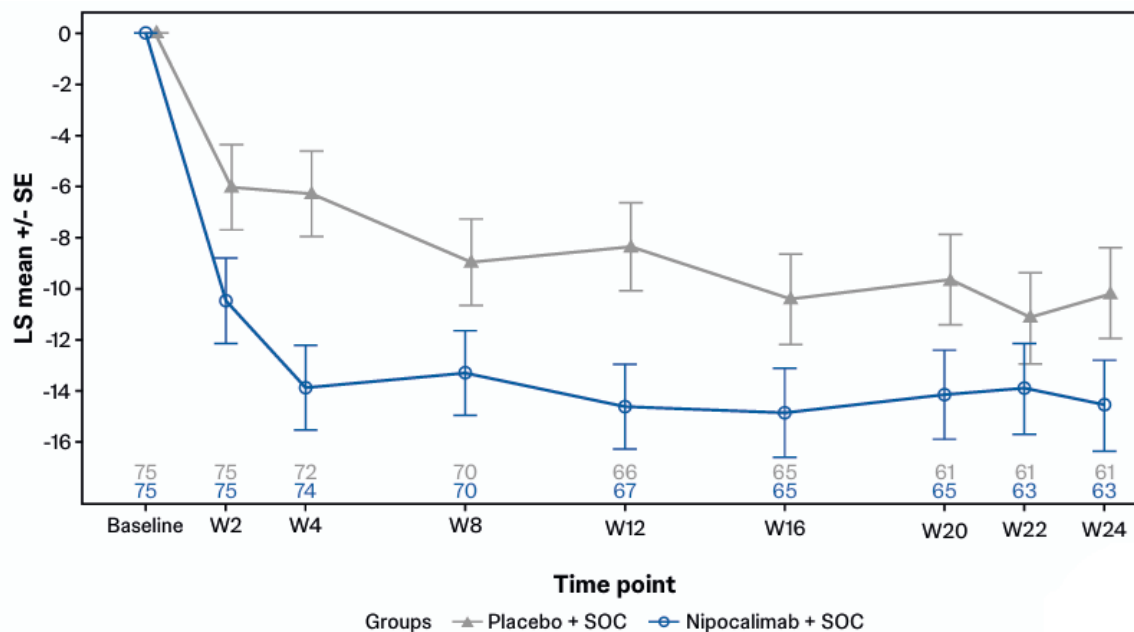
^^Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne

*średnia (SD)

**wg autorów badania

Rysunek 15.

Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia względem wartości początkowej – badanie Vivacity-MG3



Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Vissing 2025)

4.5.2. Trwała MWPI w wyniku Neuro-QoL

W badaniu *Vivacity-MG3* analizowano odsetek chorych, którzy osiągnęli znaczącą poprawę wyniku w obrębie danego chorego (MWPI) zdefiniowaną jako poprawa o $\geq 6,7$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu.

W grupie otrzymującej terapię NIP + SOC o 6,2% więcej chorych osiągnęło trwałą MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + SOC w 24. tygodniu tj. 62,7% chorych otrzymujących NIP + SOC osiągnęło próg MWPI w porównaniu z 56,5% chorych z grupy kontrolnej.

Chorzy leczeni nipokalimabem + SOC mieli około 2.-krotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia przez okres $\geq 8.$, 12., 16. i 20. tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 21.

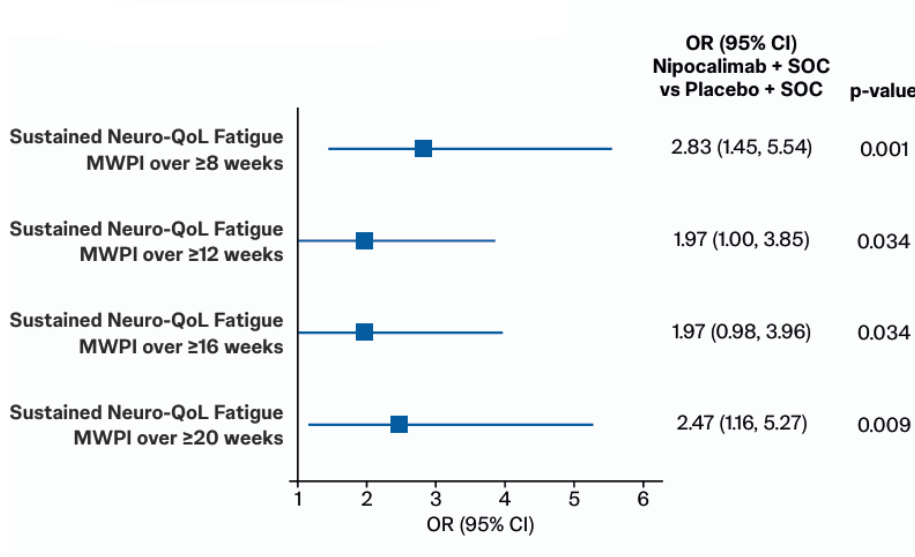
Częstość osiągnięcia trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia – badanie *Vivacity-MG3*

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	IS***
				n (%)	N	n (%)	N		
<i>Vivacity-MG3</i> (ab. konf Vissing 2025)	Osiągnięcie trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia*	Ogółem	24 tyg.	42 (62,7)	67	35 (56,5)	62	1,34 (0,66; 2,75)	n/o p=0,424
		Przez ≥ 8 tyg.		47 (61,0)**	77	28 (36,8)**	76	2,83 (1,45; 5,54)	n/o p=0,001
		Przez ≥ 12 tyg.		38 (49,4)**		26 (34,2)**		1,97 (1,00; 3,85)	n/o p=0,034
		Przez ≥ 16 tyg.		32 (41,6)**		21 (27,6)**		1,97 (0,98; 3,96)	n/o p=0,034
		Przez ≥ 20 tyg.		27 (35,1)**		14 (18,4)**		2,47 (1,16; 5,27)	n/o p=0,009

*obliczone przy użyciu testu chi-kwadrat

**n obliczono samodzielnie

***Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne

Rysunek 16.
Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia – badanie *Vivacity-MG3*


Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Vissing 2025)

4.5.3. Odpowiedź w skali PGIS/PGIC

W 24. tygodniu większy odsetek chorych w grupie otrzymującej NIP+ SOC zgłaszał mniejsze nasilenie zmęczenia, przy czym 14,3% zgłaszało „brak zmęczenia” w porównaniu z 4,9% w grupie otrzymującej PLC + SOC. Natomiast mniej chorych w grupie otrzymującej NIP + SOC w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + SOC oceniło zmęczenie jako „o ciężkim stopniu nasilenia” (6,3% w porównaniu z 19,7%) w skali PGIS w 24. tygodniu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w skali PGIS – badanie *Vivacity-MG3*

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
<i>Vivacity-MG3</i> (ab. konf Vicente 2025)	Odpowiedź w skali PGIS**	Brak zmęczenia	24 tyg.	9 (14,3)	63	3 (4,9)	61	b/d	n/o
		Łagodne zmęczenie		20 (31,7)		23 (37,7)			
		Umiarkowane zmęczenie		30 (47,6)		23 (37,7)			
		Zmęczenie o ciężkim		4 (6,3)		12 (19,7)			

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
		stopniu nasilenia							

*Żaden z chorych nie zgłosił odpowiedzi PGIS jako „bardzo ciężki stopień nasilenia zmęczenia”

**n obliczono samodzielnie

Po 24. tygodniach leczenia częściej w grupie badanej niż kontrolnej chorzy uznali wyniki dotyczące oceny zmęczenia jako „znacznie lepsze” lub „umiarkowanie lepsze”, tj. odpowiednio ok. 57% i 41% chorych.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 23.

Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w skali PGIC – badanie Vivacity-MG3

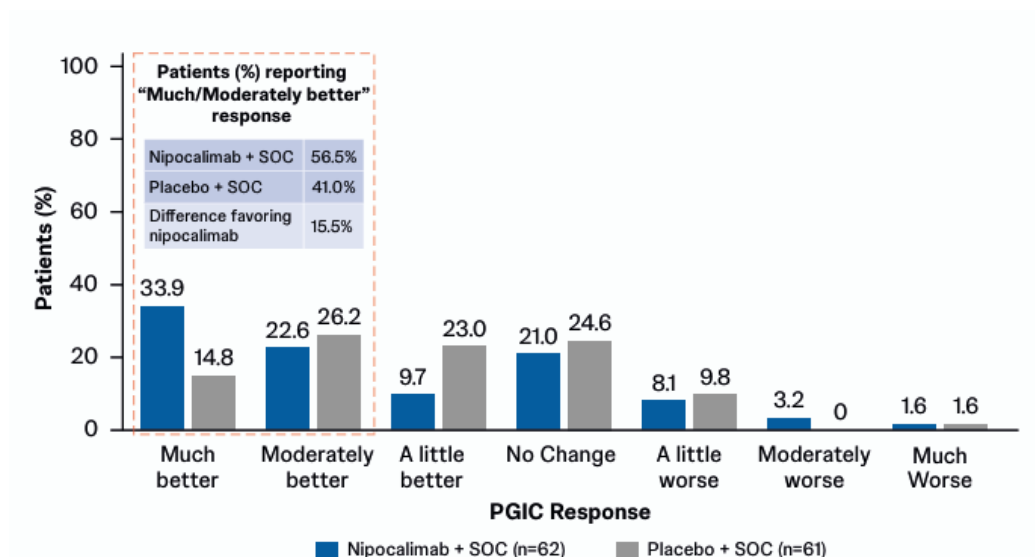
Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Vicente 2025)	Odpowiedź w skali PGIS*	Dużo / umiarkowanie lepiej**	24 tyg.	35 (56,5)	62	25 (41,0)	61	b/d	n/o
		Dużo lepiej		21 (33,9)		9 (14,8)			
		Umiarkowanie lepiej		14 (22,6)		16 (26,2)			
		Trochę lepiej		6 (9,7)		14 (23,0)			
		Brak zmiany		13 (21,0)		15 (24,6)			
		Trochę gorzej		5 (8,1)		6 (9,8)			
		Umiarkowanie gorzej		2 (3,2)		0 (0,0)			
		Dużo gorzej		1 (1,6)		1 (1,6)			

*n obliczono samodzielnie

**różnica wynosiła wg autorów 15,5%

Rysunek 17.

Częstość występowania odpowiedzi w skali PGIC



Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf Vicente 2025)

4.6. Jakość życia i satysfakcja z leczenia

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą punktów raportowanych przez chorych w skali EQ-5D-5L VAS od 0. do 100 pkt., gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.

Satysfakcję z leczenia oceniano w badaniu wg kwestionariusza TSQM-9 w skali od 0. do 100. pkt., przy czym wyższe wyniki wskazują na większą satysfakcję z leczenia.

4.6.1. EQ-5D-5L VAS

Już w 2. tygodniu badania chorzy otrzymujący NIP + SOC wykazali poprawę wyników w 5.-wymiarowej, 5.-stopniowej europejskiej skali jakości życia EQ-5D-5L VAS w porównaniu z grupą placebo + SOC.

Chorzy leczeni nipokalimabem odczuwali trwałą poprawę stanu zdrowia przez 24 tygodnie. W 24. tygodniu średnia zmiana w skali EQ-5D-5L VAS w stosunku do wartości wyjściowej była o 7,3 punktu wyższa w grupie otrzymującej NIP + SOC niż w grupie placebo.

W dokumencie *EMA 2025* wskazano, iż średnia (SD) poprawa od wartości początkowej do 24. tygodnia w indeksie stanu zdrowia EQ-5D-5L i wg wizualnej skali analogowej (VAS) wyniosła

odpowiednio 0,13 (0,21) i 14,55 (20,95) dla uczestników otrzymujących nipokalimab oraz 0,07 (0,18) i 7,27 (18,80) odpowiednio dla chorych w grupie kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej – badanie Vivacity-MG3

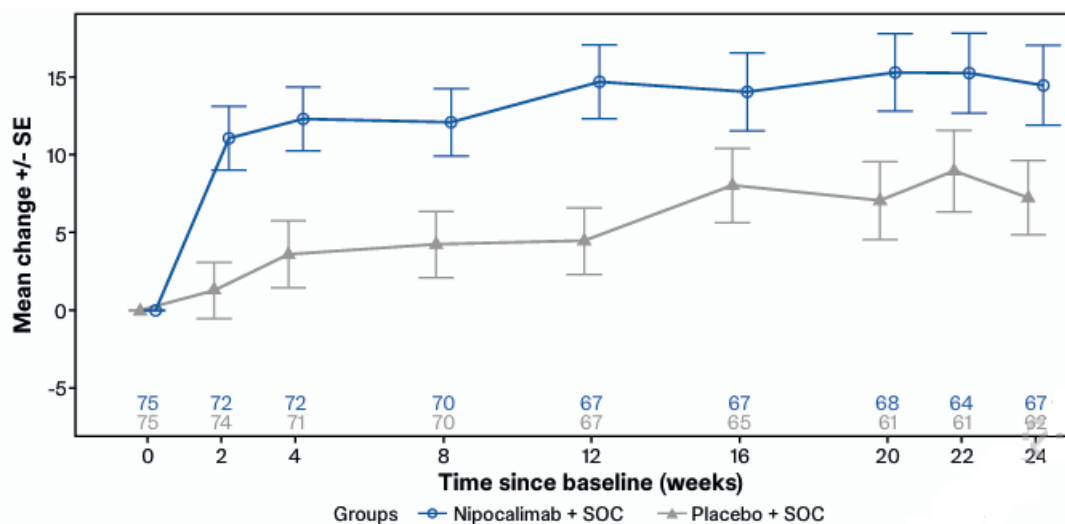
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		LSMD, (95% CI)	IS
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Vicente 2025)	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ- 5D-5L VAS względem wartości początkowej	24 tyg.	14,6 (2,56)	67	7,3 (2,39)	62	b/d	n/o
		2 tyg.	11,1 (7,1; 15,2)*	72	1,3 (-2,2; 4,8)*	74	8,1 (3,86; 12,30)	n/o** p<0,001

Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne

*Wynik jako średnia (95% CI)

Rysunek 18.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej – badanie Vivacity-MG3



Źródło: Vivacity-MG3 (ab. konf. Vicente 2025)

4.6.2. TSQM-9

W 24. tygodniu badania globalne wyniki satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM-9 były wyższe w grupie otrzymującej NIP + SOC w porównaniu z grupą otrzymującą PLC + SOC

i wynosiły odpowiednio 65,7 pkt w porównaniu z 56,1, co oznacza różnicę 9,6 punktu na korzyść nipokalimabu.

Wyniki kwestionariusza TSQM-9 dotyczące skuteczności leczenia były również wyższe w przypadku NIP + SOC w porównaniu z PLC + SOC, co odzwierciedla różnicę 5,2 punktu na korzyść NIP.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Średni wynik kwestionariusza TSQM-9 w 24. tygodniu – badanie Vivacity-MG3*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		LSMD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Vivacity-MG3 (ab. konf Vicente 2025)	TSQM-9 – globalna satisfakcja	24 tyg.	65,7 (26,91)	70	56,1 (24,17)	63	b/d	n/o
	TSQM-9 – dziedzina skuteczności		63,1 (24,48)		57,9 (19,75)			

*TSQM-9: Domeny „Globalna satysfakcja” i „Skuteczność” składają się z 3 pozycji każda

4.6.3. MG-QoL15r

Według informacji z dokumentu EMA 2025, zmniejszenie wyniku dla średniej zmiany całkowitego wyniku w skali MG-QoL15r w czasie od punktu początkowego do 24. tygodnia były numerycznie korzystniejsze dla nipokalimabu+SOC w porównaniu z grupą kontrolną. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza MG-QoL15r względem wartości początkowej – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Średnia różnica, (95% CI)	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG3 (EMA 2025)	Zmiana względem wartości początkowej (CFB) w wynikach kwestionariusza MG-QoL15r w tyg. 22.-24.	Ogółem	24 tyg.	-5,87 (0,658)	b/d	-4,42 (0,664)	b/d	-1,45 (-3,30; 0,40)	n/o

*Zgodnie z predefiniowaną hierarchią testowania, test nie został formalnie wykonany, ponieważ porównanie dla pkt końcowego ocenianego wyżej w hierarchii nie było statystycznie istotne przy dwustronnym alfa = 0,05. Przedstawiono jedynie p nominalne

5. Długoterminowa skuteczność eksperymentalna – badanie *Vivacity-MG3*

Długoterminowa skuteczność eksperymentalna terapii NIP + SOC została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w otwartej fazie przedłużonej (OLE) badania *Vivacity-MG3*, przeprowadzonego u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią. Chorzy którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną mogli zostać włączeni do fazy OLE.

Faza przedłużona **nie została jeszcze zakończona**, dlatego wyniki przedstawiono na podstawie abstraktów konferencyjnych (*Antozzi 2025* i *Silvestri 2025*). Dane przedstawiono dla chorych z grupy NIP + SOC z fazy podwójnie zaślepionej badania *Vivacity-MG3* kontynuujących stosowanie terapii NIP w fazie otwartej (NIP+SOC→NIP + SOC).

W abstrakcie konferencyjnym *Antozzi 2025* dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego medianą (zakres) 62,1 (16; 128) tygodni¹⁹.

W abstrakcie konferencyjnym *Silvestri 2025* dane zbierano do 48. tygodnia (DB 24 tygodnie + OLE 24 tygodnie). DCO: 23 sierpnia 2024 r. Średni (SD) czas ekspozycji na nipokalimab wynosił: 59,9 (24,14) tygodni²⁰.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Wynik MG-ADL

Średni wynik w skali MG-ADL na początku fazy podwójnie zaślepionej, tj. w tyg. 0. wynosił 9,5 pkt. Poprawa wyniku uzyskana na koniec fazy podwójnie zaślepionej, tj. w 24. tygodniu została następnie utrzymana do tygodnia 48. W 60. tygodniu fazy OLE średnia zmiana wyniku w skali MG-ADL względem wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej wynosiła -5,64 pkt w grupie NIP+SOC→NIP + SOC.

W fazie OLE dopuszczono zmniejszenie dawki jednego z leków stosowanych w terapii skojarzonej w leczeniu MG co 4 tygodnie, jeśli choroba była stabilna w czasie ostatnich

¹⁹ Całkowity czas trwania obserwacji = (data ostatniego kontaktu minus data podania pierwszej dawki badanego leku) + 1

²⁰ 97,7% chorych było narażonych na działanie „nipokalimabu” przez ≥6 miesięcy, a 59,1% chorych było „narażonych” na działanie nipokalimabu przez ≥12 miesięcy

4 tygodni na podstawie wyników MG-ADL i według uznania badacza. Skuteczność NIP w zakresie redukcji wyniku całkowitego MG-ADL została utrzymana u chorych, którzy zmniejszyli dawkę lub odstawili GKS. Czterdziestu (44,9%) chorych otrzymujących GKS na początku fazy OLE było w stanie zmniejszyć dawkę lub odstawić kortykosteroidy w momencie odcięcia danych. Wśród tych chorych średnia dawka prednizonu zmniejszyła się z 23 do 10 (mg ekwiwalentu dziennie).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 27.

Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych – badanie Vivacity-MG3 OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC		IS**
			Średnia (SE)	N	
Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych*	60 tyg.	-5,64 (0,62)	38	p<0,001
Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)		48 tyg.	-5,19 (4,06)^	78	
		24 tyg.***	-4,46 (3,59)^	87	

*Dotyczy wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej

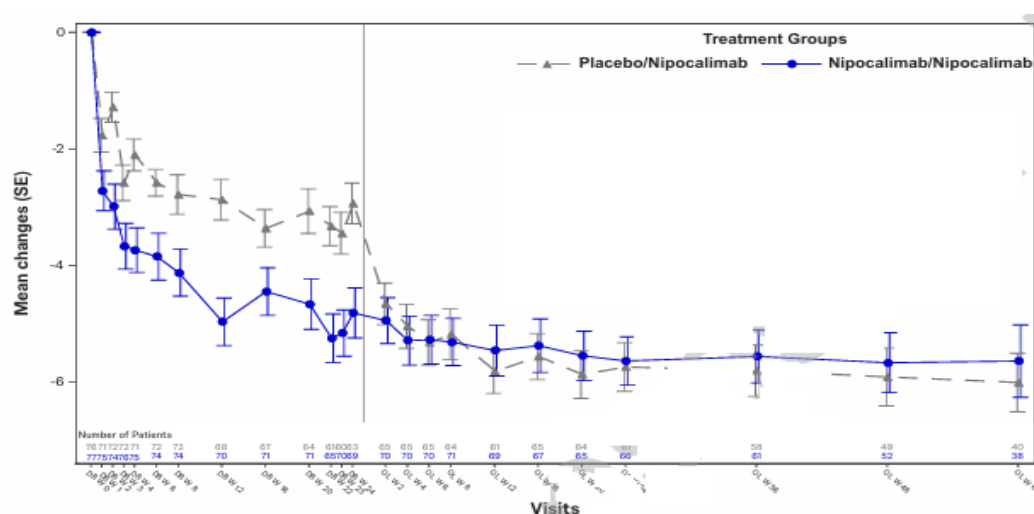
**p-wartość (nominalna) przedstawiona przez autorów badania. Wartość p dla porównania zmiany wyniku w stosunku do wartości wyjściowej, istotnie różni się od zera przy użyciu jednoczynnikowego testu t-Studenta

***Tydzień 24. – zakończenie fazy DB

^Średnia (SD)

Rysunek 19.

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali MG-ADL względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie Vivacity-MG3 OLE



Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)

5.1.1. MCI w skali MG-ADL

Minimalną poprawę kliniczną (MCI) definiowano w badaniu *Vivacity-MG3 OLE* jako poprawę całkowitego wyniku MG-ADL o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w fazie otwartej.

W 48. tygodniu obserwacji w ramach fazy OLE w badaniu *Vivacity-MG3 OLE* 84,6% chorych osiągnęło MCI w wyniku w skali MG-ADL (MG-ADL-2). Utrzymujące się MCI przez ≥8 tygodni zaobserwowano u 77,6% chorych.

Średni czas do najwcześniejszego MCI wynosił 4 tygodnie, a średni procent czasu z MCI do 48. tygodnia: 71,6%, przy czym aż 67% chorych wykazało ≥75% czasu trwania badania z MCI.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość osiągnięcia i utrzymania MCI w skali MG-ADL – badanie *Vivacity-MG3 OLE*

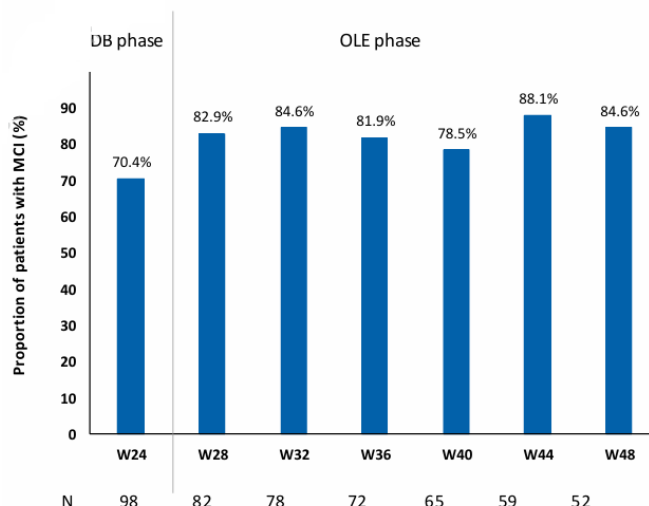
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			n (%)	N
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)</i>	Osiągnięcie MCI w skali MG-ADL (MG-ADL-2)	48 tyg.	44 (84,6)	52
		24 tyg.*	69** (70,4)	98
	Utrzymanie MCI przez ≥8 tygodni	48 tyg.	n/o (77,6)	b/d
	≥50% czasu badania z osiągniętym MCI		65 (73,9)	88**
	≥75% czasu badania z osiągniętym MCI		59 (67,0)	88**

*Tydzień 24. – zakończenie fazy DB

**Na podstawie obliczeń własnych

Rysunek 20.

Częstość osiągnięcia MCI w skali MG-ADL w czasie 48. tygodni obserwacji – badanie Vivacity-MG3 OLE



Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)

W tabeli poniżej przedstawiono dane czasu do wystąpienia MCI w skali MG-ADL.

Tabela 29.

Czas do wystąpienia MCI w skali MG-ADL – badanie Vivacity-MG3 OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			Średnia (SD)	N
Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)	Czas do pierwszego MCI w skali MG-ADL [tyg.]	48 tyg.	4,0 (5,95)	b/d
	Czas z MCI w skali MG-ADL [%]*		71,6 (34,1)	

*Procent czasu z poprawą obliczony jako łączna liczba dni poprawy podzielona przez liczbę dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE. Liczba dni w badaniu do 24. tygodnia OLE jest obliczana jako data 24. tygodnia fazy OLE (lub data wcześniejszego zakończenia, jeśli nastąpiło to wcześniej) minus data rozpoczęcia fazy DB

5.1.2. Minimalna ekspresja objawów

W badaniu MSE definiowano jako łączny wynik w skali MG-ADL wynoszący 0. lub 1.

W 48. tygodniu obserwacji w ramach fazy OLE w badaniu Vivacity-MG3 26,9% chorych osiągnęło MSE w wyniku w skali MG-ADL. Utrzymujące się MSE przez ≥8. tygodni zaobserwowano u 23,5% chorych. Średni czas do najwcześniejszego MSE wynosił 14,5 tygodnia, a średni procent czasu z MSE do 48. tygodnia: 15,9%, przy czym 12,5% chorych wykazało ≥75% czasu trwania badania z MSE.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość osiągnięcia MSE w skali MG-ADL – badanie *Vivacity-MG3 OLE*

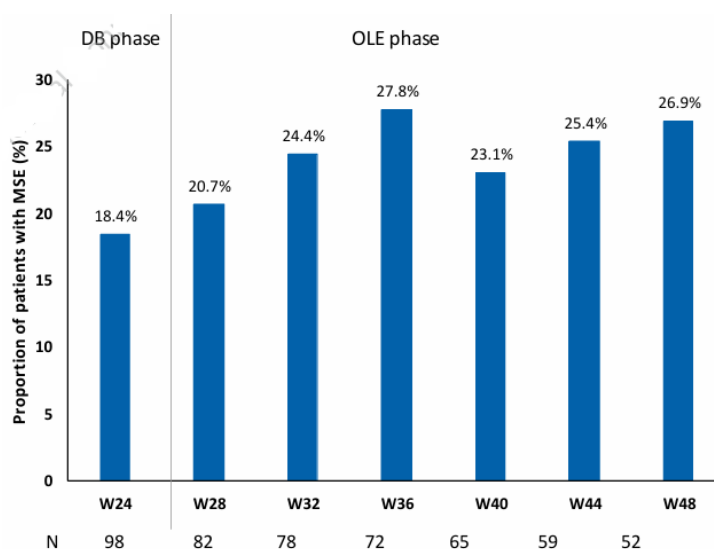
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			n (%)	N
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)</i>	Osiągnięcie MSE w skali MG-ADL	48 tyg.	14** (26,9)	52
		24 tyg.*	18 (18,4)	98
	Utrzymanie MSE przez ≥8 tygodni	48 tyg.	n/o (23,5)	b/d
	≥50% czasu badania z osiągniętym MSE		15 (17,0)	88**
	≥75% czasu badania z osiągniętym MSE		11 (12,5)	88**

*Tydzień 24. – zakończenie fazy DB

**Na podstawie obliczeń własnych

Rysunek 21.

Częstość osiągnięcia MSE w skali MG-ADL w czasie 48. tygodni obserwacji – badanie *Vivacity-MG3 OLE*



Źródło: *Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)*

Szczegółowe dane dla czasu do wystąpienia MSE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Czas do wystąpienia MSE w skali MG-ADL – badanie *Vivacity-MG3 OLE*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			Średnia (SD)	N
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)</i>	Czas do pierwszego MSE w skali MG-ADL [tyg.]	48 tyg.	14,5 (15,12)	b/d

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			Średnia (SD)	N
	Czas z MSE w skali MG-ADL [%]*		15,9 (30,21)	

*Procent czasu z MSE obliczono jako łączna liczba dni z MSE podzielona przez liczbę dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE (tj. 48. tygodnia). Liczba dni w badaniu do 24. tygodnia fazy OLE był obliczany jako 24. tydzień fazy OLE (lub wcześniejsza data zakończenia, jeśli nastąpiło to wcześniej) minus data rozpoczęcia fazy DB

5.2. Wynik QMG

Średni wynik w skali QMG na początku fazy podwójnie zaślepionej tj. w tyg. 0. wynosił 15,0 pkt. Poprawa wyniku uzyskana na koniec fazy podwójnie zaślepionej tj. w 24. tygodniu została następnie utrzymana do tygodnia 48.

W 60. tygodniu fazy OLE średnia zmiana wyniku w skali QMG względem wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej wynosiła -5,16 pkt w grupie NIP+SOC→NIP + SOC.

W fazie OLE dopuszczono zmniejszenie dawki jednego z leków stosowanych w terapii skojarzonej w leczeniu MG co 4 tygodnie, jeśli choroba była stabilna w czasie ostatnich 4 tygodni na podstawie wyników MG-ADL i według uznania badacza. Skuteczność NIP w zakresie redukcji wyniku całkowitego QMG została utrzymana u chorych, którzy zmniejszyli dawkę lub odstawili GKS. Czterdziestu (44,9%) chorych otrzymujących GKS na początku fazy OLE było w stanie zmniejszyć dawkę lub odstać kortykosteroidy w momencie odcięcia danych. Wśród tych chorych średnia dawka prednizonu zmniejszyła się z 23 do 10 (mg ekwiwalentu dziennie).

Zmiany całkowitego wyniku QMG po 24 tygodniach względem wartości początkowej wynikały z poprawy w większości pozycji i obszarów QMG.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 32.

Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych – badanie Vivacity-MG3 OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC		IS**
			Średnia (SE)	N	
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)</i>	Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych*	60 tyg.	-5,16 (0,86)	34	n/o p<0,001
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Silvestri 2025)</i>		48 tyg.	-4,73 (4,45)^	72	
		24 tyg.***	-4,21 (4,87)^	81	

*Dotyczy wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej

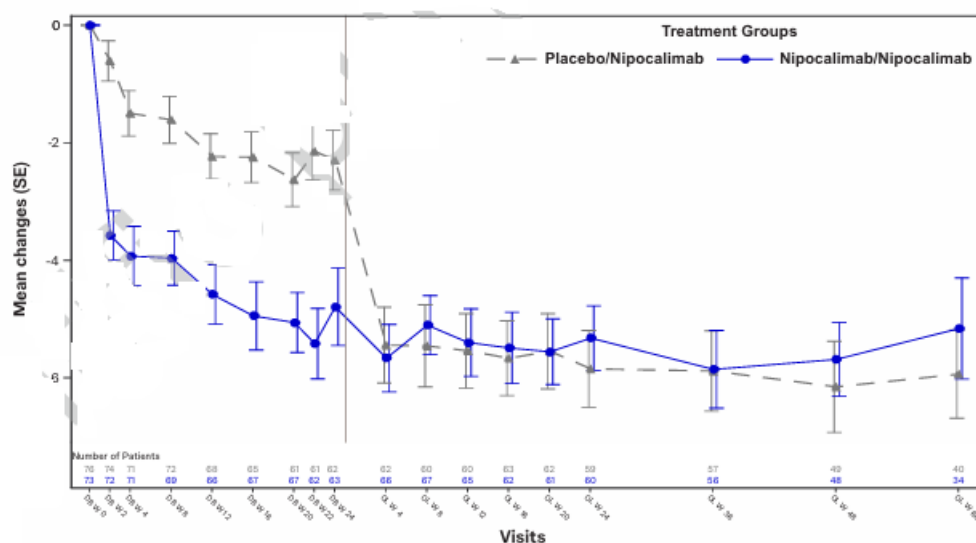
**nominalna p-wartość przedstawiona przez autorów badania. Wartość p dla porównania zmiany całkowitej punktacji w stosunku do wartości wyjściowej, istotnie różniącej się od zera przy użyciu jednoczynnikowego testu t-Studenta

***Tydzień 24. – zakończenie fazy DB

^Średnia (SD)

Rysunek 22.

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali QMG względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie *Vivacity-MG3 OLE*



Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)

5.3. Całkowite stężenie IgG

Średnia zmiana całkowitego stężenia IgG po 60. tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła -61,56% (redukcja wyniku).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 33.

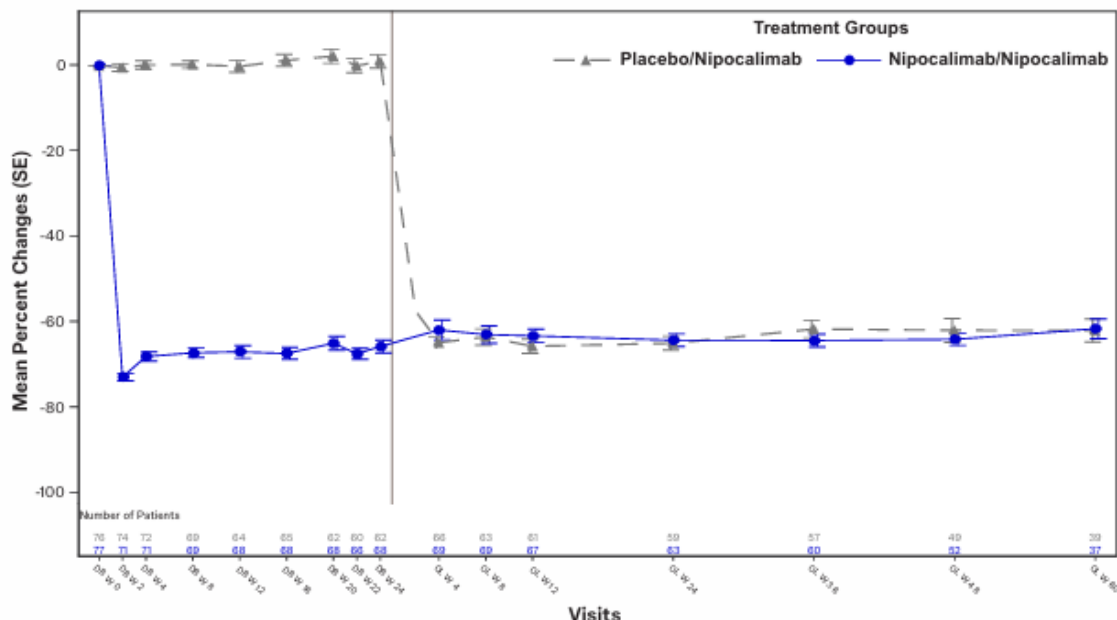
Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych – badanie *Vivacity-MG3 OLE*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC		IS
			Średnia (SE)	N	
<i>Vivacity-MG3 OLE</i> (ab. konf. Antozzi 2025)	Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych [%]*	60 tyg.	-61,56 (2,30)	37	b/d

*Dotyczy wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej

Rysunek 23.

Średnia całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie *Vivacity-MG3 OLE*



Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)

6. Skuteczność eksperymentalna – badanie *Vibrance-mg*

Celem otwartego badania klinicznego fazy 2/3 badania *Vibrance-mg* była ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nipokalimabu u dzieci z gMG, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej na trwające, stabilne leczenie standardowe.

W abstrakcie konferencyjnym *Strober 2025* podsumowano wyniki badania *Vibrance-mg* wśród nastolatków (w wieku od 12. do <18. r.ż.). Dane przedstawiono dla fazy aktywnego leczenia (od 1. dnia badania do 24. tygodnia) z DCO 15 grudnia 2023 r.

W badaniu w czasie 24. tygodniowej fazy aktywnego leczenia stosowano u chorych NIP w dawce 30 mg/kg dożylnie (dawka nasycająca w 0. tygodniu (dzień 1.) + SOC a następnie NIP w dawce 15 mg/kg co 2 tygodnie dożylnie od 2. tygodnia do 22. tygodnia + SOC.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- całkowite stężenie IgG w surowicy;

- zmiana wyniku MG-ADL;
- zmiana wyniku QMG.

W badaniu *Vibrance-mg* terapia NIP wykazała szybką i trwałą redukcję IgG. **Schemat poprawy wyniku w skali MG-ADL i QMG obserwowany u nastoletnich chorych był zgodny z wynikami skuteczności uzyskanymi w badaniu z udziałem osób dorosłych.** Wyniki te potwierdzają spójność profilu skuteczności NIP u nastolatków i dorosłych z gMG, **co uzasadnia ekstrapolację wyników skuteczności z badania RCT z populacji dorosłych na populację nastolatków.**

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

6.1. Całkowite stężenie IgG w surowicy

Całkowite stężenie IgG w surowicy oceniano w badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona u 5 chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę nipokalimabu i posiadali ≥ 1 próbkę po infuzji, którą można było ocenić pod kątem IgG w surowicy.

Według autorów badania zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych po 24 tyg. była istotna statystycznie – redukcja wyniku wynosiła ok. 69%. Mediana całkowitej redukcji stężenia IgG w surowicy przed podaniem dawki względem wartości początkowej do 2. tygodnia wyniosła -72%, a do 24. tygodnia wynosiła -69,9%.

W dokumencie *EMA 2025* wskazano, iż w badaniu odnotowano szybkie i trwałe obniżenie całkowitego stężenia IgG w surowicy po podaniu dawki początkowej 30 mg/kg i dawkach 15 mg/kg podawanych dożylnie co dwa tygodnie. W 24. tygodniu mediana (zakres) procentowej zmiany całkowitego stężenia IgG przed podaniem dawki (minimalna) w stosunku do wartości początkowej wyniosła -73,3% (-78,7%; -62,8%). Wpływ NIP na całkowite stężenie IgG w surowicy, oceniany co 12 tygodni, był ogólnie utrzymywany w fazie LTE. Podobnie jak w przypadku zmniejszenia całkowitego stężenia IgG w surowicy, zaobserwowano również szybkie i trwałe zmniejszenie stężenia wszystkich podklas IgG w surowicy (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 34.

Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych – badanie *Vibrance-mg*

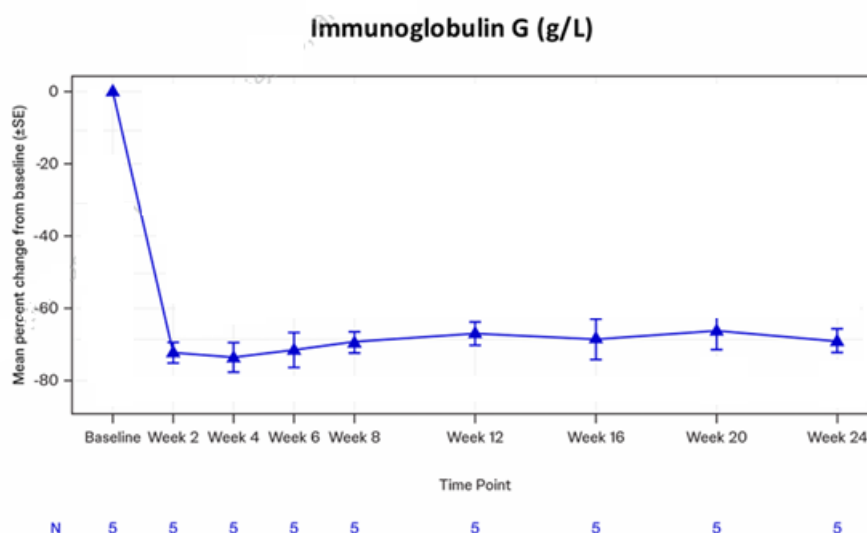
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		IS**
			Średnia (SE)	N	
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych [%]	24 tyg.	-68,98 (7,56)	5*	TAK

*Chorzy którzy otrzymali ≥ 1 dawkę nipokalimabu i posiadali ≥ 1 próbkę po infuzji, którą można było ocenić pod kątem IgG w surowicy

**Według oceny autorów badania

Rysunek 24.

Zmiana stężenia IgG w surowicy w badaniu *Vibrance-mg*



Źródło: *Vibrance-mg* (ab. konf. Strober 2025)

6.2. Zmiana wyniku MG-ADL

W badaniu *Vibrance-mg* zmianę wyniku w skali MG-ADL oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.

Według autorów badania klinicznie istotną redukcję wyniku MG-ADL względem wartości początkowych zaobserwowano już w 4. tygodniu badania i utrzymywała się ona do 24. tygodnia obserwacji. Średni wynik MG-ADL wynosił 4,29 pkt na początku badania i poprawił się (uległ redukcji) o 2,40 pkt w 24. tygodniu badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 35.

Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych – badanie Vibrance-mg

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		IS*
			Średnia (SE)	N	
Drugorzędowy punkt końcowy					
<i>Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)</i>	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowej	24 tyg.	-2,40 (0,19)	5**	b/d
<i>Vibrance-mg (EMA 2025)</i>			-2,57 (0,54)^	7	

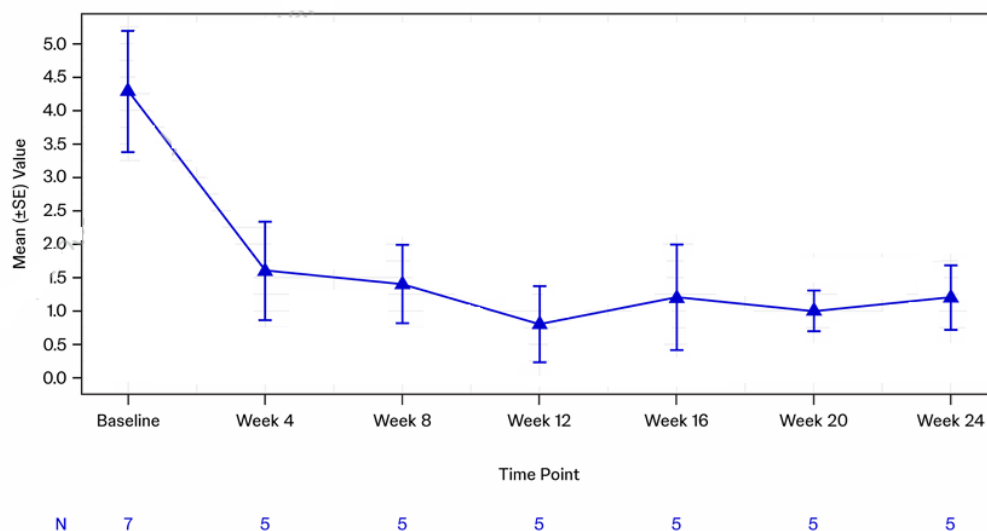
*Według oceny autorów badania zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie

**Liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych]

^średnia (SD)

Rysunek 25.

Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych w badaniu Vibrance-mg



Źródło: Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)

6.2.1. Minimalna ekspresja objawów

W badaniu *Vibrance-mg* u 80% chorych wykazano minimalną ekspresję objawów tj. wynik MG-ADL wynoszący 0. lub 1. pkt w 24. tygodniu obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania minimalnej ekspresji objawów – badanie *Vibrance-mg*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	
			n (%)	N
Drugorzędowy punkt końcowy				
<i>Vibrance-mg</i> (ab. konf. Strober 2025)	Minimalna ekspresja objawów	24 tyg.	4 (80,0)	5*

*Liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych]

6.3. Zmiana wyniku QMG

W badaniu *Vibrance-mg* zmianę wyniku QMG oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.

Według autorów badania klinicznie istotną redukcję wyniku QMG względem wartości początkowych zaobserwowano już w 4. tygodniu badania i utrzymywała się ona do 24. tygodnia obserwacji. Średni wynik QMG wynosił 12,50 pkt na początku badania i poprawił się (uległ redukcji) o 3,80 pkt w 24. tygodniu badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 37.

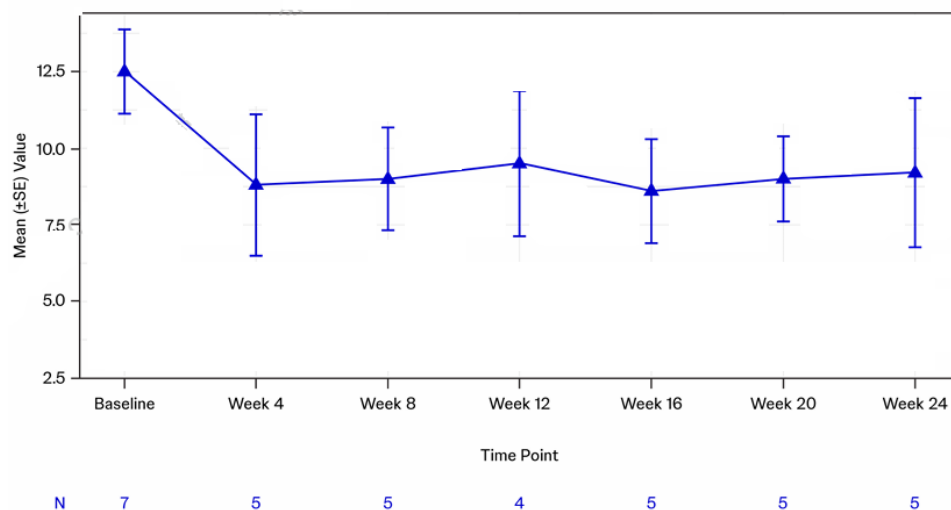
Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych – badanie *Vibrance-mg*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		IS*
			Średnia (SE)	N	
Drugorzędowy punkt końcowy					
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych	24 tyg.	-3,80 (2,68)	5**	b/d
Vibrance-mg (EMA 2025)			-4,93 (3,81)	7	

*Według oceny autorów badania zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie

**Liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych]

Rysunek 26.
Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych w badaniu
Vibrance-mg



Źródło: Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)

7. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie *Vivacity-MG3*

Bezpieczeństwo eksperymentalna NIP + SOC względem PLC + SOC zostało ocenione na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 *Vivacity-MG3*, przeprowadzonym u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Antozzi 2025*. Dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 24. tyg.

Analizą objęto następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- ciężkie TEAE;
- TEAE.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Pięciu chorych w grupie nipokalimabu i 7 chorych w grupie kontrolnej przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Badacze określili większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u chorych leczonych nipokalimabem jako łagodne lub umiarkowane.

Warto zauważyć, że **nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami pod względem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, zakażeń oraz zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia lub zakażeń** wymagających dożylnego podania środków przeciw infekcyjnych lub interwencji chirurgicznej bądź inwazyjnej.

Podwyższenie stężenia całkowitego cholesterolu i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) było zgłaszane w badaniach klinicznych w przypadku leków z klasy blokerów FcRn. Podczas badania *Vivacity-MG3* zaobserwowano łagodne wzrosty stężenia cholesterolu całkowitego na czczo, lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz LDL w grupie nipokalimabu (szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 17.1). **Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło jednak do przerwania udziału w badaniu.** Stosunek średniego całkowitego cholesterolu do HDL pozostał stabilny (<4) w grupie badanej, a niskie stosunki całkowitego cholesterolu do HDL

mogą sugerować ograniczony wpływ na stan ryzyka sercowo-naczyniowego. Mechanizm wzrostu stężenia całkowitego cholesterolu, LDL i HDL nie jest dobrze poznany i może być związany ze zmniejszeniem stężenia albuminy w surowicy. Albumina była opisywana jako regulator transportu cholesterolu, a jej redukcja może skutkować wzrostem lipidów we krwi. W grupie nipokalimabu zaobserwowano łagodny spadek albuminy (szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 17.1), jednak wszystkie wartości albuminy pozostały w prawidłowym zakresie referencyjnym.

Nie zgłoszono w badaniu klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych, zapisach elektrokardiogramu ani w innych ocenach laboratoryjnych (w tym leukocytów). Żadne odnotowane nieprawidłowości wątroby nie spełniały kryteriów prawa Hy'ego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Profil bezpieczeństwa ogółem									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	TEAE ogółem	24 tyg.	82 (83,7)	98	82 (83,7)	98	1,00 (0,47; 2,13)	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
	TEAE związane z leczeniem*		28 (28,6)		28 (28,6)		1,00 (0,54; 1,86)	0,00 (-0,13; 0,13)	
	Ciężkie TEAE ogółem		9 (9,2)		14 (14,3)		0,61 (0,25; 1,48)	-0,05 (-0,14; 0,04)	
	Ciężkie TEAE związane z leczeniem		1 (1,0)		1 (1,0)		1,00 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,03; 0,03)	
	Zdarzenie prowadzące do trwałego przerwania stosowania leku badanego		5 (5,1)**		7 (7,1)***		0,70 (0,21; 2,28)	-0,02 (-0,09; 0,05)	
	Zakażenie ogółem		42 (42,9)		42 (42,9)		1,00 (0,57; 1,76)	0,00 (-0,14; 0,14)	
	Zakażenie lub zarażenie o ciężkim stopniu nasilenia wymagające inwazyjnego leczenia		3 (3,1)		4 (4,1)		0,74 (0,16; 3,41)	-0,01 (-0,06; 0,04)	
	Reakcje związane z infuzją		10 (10,2)		11 (11,2)		0,90 (0,36; 2,22)	-0,01 (-0,10; 0,08)	
Vivacity-MG3 (ab.konf Vu 2024)	TEAE prowadzące do zgonu (niezwiązane z leczeniem)		1 (1,0)^		2 (2,0)^^^		0,49 (0,04; 5,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)	

*Ocena badacza

**2 chorych z powodu pogorszenia miastennii, jeden z powodu trombocytopenii (chory miał w przeszłości trombocytopenię, którą badacz przypisał trwającemu leczeniu azatiopryną), jeden z powodu pokrzywki i jeden z powodu śmiertelnego poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci kryzysu miastennicznego

***2 chorych z powodu pogorszenia miastennii, jeden z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego, jeden z powodu śmiertelnego zatrzymania akcji serca, jeden z powodu zaburzenia wątroby, jeden z powodu śmiertelnego zawału mięśnia sercowego oraz jeden z powodu krwotoku mózgowego, COVID-19, złamania kości udowej, kryzysu miastennicznego i sepsy

^ z powodu pogorszenia miastennii

^^zawał mięśnia sercowego i zatrzymanie akcji serca

7.2. Ciężkie TEAE

Odsetek chorych, u których odnotowano co najmniej 1 ciężkie TEAE był niższy w grupie nipokalimabu w porównaniu z grupą placebo. Dla żadnego z raportowanych zdarzeń z kategorii ciężkie TEAE nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Trzy ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu: jedno w grupie badanej (kryzys miasteniczny) i dwa w grupie placebo (zatrzymanie akcji serca i zawał mięśnia sercowego), ale żaden z tych zgonów nie został uznany przez badacza za związany z leczeniem badanym. Nie zgłoszono żadnych ocenionych ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie nipokalimabu, w porównaniu z trzema w grupie placebo (dwa śmiertelne przypadki nagłej śmierci sercowej i jeden niezakończony zgonem przypadek niestabilnej dławicy piersiowej).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Ciężkie TEAE – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Półpasiec uszny	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Zapalenie płuc bakteryjne		1 (1,0)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	
	COVID-19		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
	Zakażenie koronawirusem		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
	Zapalenie żołądka i jelit (salmonella)		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
	Sepsa		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Rak płaskonabłonkowy skóry	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Rak gruczołowy		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
	Łagodny guz przytarczyc		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Niedokrwistość	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu immunologicznego									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Pogorszenie objawów miastenii	24 tyg.	3 (3,1)	98	4 (4,1)	98	0,74 (0,16; 3,41)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
	Kryzys miasteniczny^		1 (1,0)		2 (2,0)		0,49 (0,04; 5,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Zaburzenia psychiczne									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Myśli samobójcze	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Próba samobójcza		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Zaburzenia układu nerwowego									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Krwotok mózgowy	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia oka									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Ból powieki	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Zaburzenia serca									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zawał mięśnia sercowego^	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Zatrzymanie akcji serca^		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Zaburzenia naczyniowe									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Dławica piersiowa	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Niedokrwienie mięśnia sercowego		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zapalenie płuc	24 tyg.	2 (2,0)	98	0 (0,0)	98	7,47 (0,46; 120,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
	Niewydolność oddechowa		1 (1,0)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	
Zaburzenia żołądka i jelit									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Krwotok hemoroidalny	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Zapalenie wyrostka robaczkowego		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zaburzenia wątroby	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Złamanie kości udowej	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Nefropatia	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Martwica kanalików nerkowych		1 (1,0)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Szok anafilaktyczny	24 tyg.	0 (0,0)	98	1 (1,0)	98	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Toksyczna encefalopatia	24 tyg.	1 (1,0)	98	0 (0,0)	98	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Wypadek drogowy		0 (0,0)		1 (1,0)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

^Zdarzenie prowadzące do zgonu, nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem badanym

7.3. TEAE

W badaniu najczęściej zgłaszane TEAE obejmowały zdarzenia związane z zakażeniem COVID-19, pogorszenie objawów miastonii, ból głowy, skurcze mięśni i obrzęk obwodowy, przy czym tylko dla skurczu mięśni i obrzęku obwodowego odnotowano różnice, między grupami które były istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

U ok. 11% chorych otrzymujących NIP+SOC rozwinął się obrzęk obwodowy i nie wystąpił on u żadnego z chorych otrzymujących placebo + SOC. Obrzęk może być związany z niskim stężeniem albuminy, jednak według autorów badania wszyscy chorzy w czasie występowania obrzęku mieli stężenia albuminy w granicach normy. Według autorów badania wyższa częstość skurczów mięśni w przypadku terapii nipokalimabu w porównaniu z placebo może potencjalnie wynikać z poprawy sygnalizacji nerwowo-mięśniowej, mechanistycznie podobnej do skurczów mięśni obserwowanych przy stosowaniu środków cholinergicznym w warunkach efektywnej immunomodulacji. Dodatkowo, 5 z 98 chorych otrzymujących nipokalimab zgłosiło zakażenie dróg moczowych w porównaniu z 2 chorymi w grupie kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Najczęściej zgłaszane TEAE – badanie Vivacity-MG3

Badanie	Punkt końcowy		OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
NAJCZĘŚCIEJ ZGŁASZANE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE*											
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Zdarzenia niepożądane związane z COVID-19		24 tyg.	15 (15,3)	98	12 (12,2)	98	1,30 (0,57; 2,93)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Pogorszenie objawów miastenii		24 tyg.	12 (12,2)	98	12 (12,2)	98	1,00 (0,43; 2,35)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Ból głowy		24 tyg.	14 (14,3)	98	17 (17,3)	98	0,79 (0,37; 1,72)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Obrzęk obwodowy	Ogółem	24 tyg.	11 (11,2)	98	0 (0,0)	98	8,23 (2,45; 27,70)	0,11 (0,05; 0,18)	9 (5; 20)	TAK
Vivacity-MG3 (ab.konf Katzberg 2025)		Łagodne		9 (9,2)		0 (0,0)		8,05 (2,12; 30,57)	0,09 (0,03; 0,15)	11 (6; 33)	TAK
		Umiarkowane		2 (2,0)		0 (0,0)		7,47 (0,46; 120,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Skurcze mięśni	Ogółem	24 tyg.	12 (12,2)	98	3 (3,1)	98	4,42 (1,21; 16,19)	0,09 (0,02; 0,17)	11 (5; 50)	TAK
Vivacity-MG3 (ab.konf Katzberg 2025)		Łagodne		9 (9,2)		2 (2,0)		4,85 (1,02; 23,08)	0,07 (0,01; 0,14)	14 (7; 100)	TAK
		Umiarkowane		3 (3,1)		1 (1,0)		3,06 (0,31; 29,97)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

* $\geq 10\%$ w grupie nipokalimabu

8. Długoterminowe bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie *Vivacity-MG3*

Długoterminowe bezpieczeństwo eksperymentalne terapii NIP + SOC zostało ocenione na podstawie wyników uzyskanych w otwartej fazie przedłużonej (OLE) badania *Vivacity-MG3*, przeprowadzonego u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Faza przedłużona **nie została jeszcze zakończona**, dlatego wyniki przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego *Katzberg 2025*. Chorzy którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną mogli zostać włączeni do fazy OLE. Mediana okresu obserwacji w fazie OLE wynosiła 72 tygodnie.

Dane przedstawiono głównie dla chorych z grupy NIP + SOC z fazy podwójnie zaślepionej badania *Vivacity-MG3* kontynuujących stosowanie terapii NIP w fazie otwartej (NIP+SOC→NIP + SOC).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W trakcie fazy OLE nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia niepożądane. W fazie OLE, odsetek chorych, którzy doświadczyli ≥ 1 zdarzenia niepożądanego wynosił w grupie NIP+SOC→NIP + SOC 89,8%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym MACE, była zasadniczo podobna w analizowanych grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie *Vivacity-MG3* OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			n (%)	N
<i>Vivacity-MG3</i> OLE (ab.konf Katzberg 2025)	Zdarzenia niepożądane*	72 tyg.	79 (89,8)	88
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**		37 (42,0)	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane		25 (28,4)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP+SOC→NIP + SOC	
			n (%)	N
	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		2 (2,3)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia w ramach badania***^		5 (5,7)	

*AE jest oceniane przez badacza jako związane z badanym lekiem. **Powiązane SAE w fazie OLE to zakażenie wirusem Epsteina-Barra, zapalenie płuc).*** Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanego w fazie OLE w grupie NIP/NIP to miastenia, ziarniniakowe zapalenie węzłów chłonnych, niewydolność serca i obrzęk obwodowy. ^Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia w badaniu, opierają się na działaniach podjętych w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego, tj. odstawieniu leku.

W 24. tyg. fazy OLE, średnia (SD) zmiana względem wartości początkowej dla skurczowego ciśnienia krwi wynosiła w grupie NIP+SOC→NIP + SOC -3,6 (14,00) mmHg. W 48 tyg. fazy OLE wynosiła ona w tej grupie -3,5 (16,24) mmHg.

Tabela 42.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie Vivacity-MG3 OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC faza DB N=77			PLC + SOC faza DB N=76			NIP+SOC OLE* N=137		
			Liczba zdarzeń/ P-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ P-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ P-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b
Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)	AE ogółem	60 tyg.**	8,41	287	64	6,98	233	62	5,10	924	124
	Ciężkie AE		0,35	12	5	0,57	19	11	0,28	51	31
	AE prowadzące do zgonu		0,03	1 ^c	1 ^c	0,06	2 ^c	2 ^c	0,02	3 ^{c,d}	3 ^{c,d}
	AE prowadzące do przerwania leczenia ^e		0,18	6	4	0,18	6	6	0,06	11	11
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		0,70	58	33	1,32	44	31	1,20	217	93
	Reakcje związane z infuzją ^f		0,35	12	9	0,51	17	6	0,07	12	7
	Oznaczone MACE, prowadzące do zgonu		0	0	0	0,06	2	2	0,01	2	2
	Oznaczone MACE, nieprowadzące do zgonu		0	0	0	0,03	1	1	0,04	7	1

*Wszyscy chorzy stosujący NIP

**Średni czas obserwacji wynosił odpowiednio 22,92 tyg., 23,13 tyg., 68,96 tyg., a P-Y odpowiednio 33,4; 34,1; 181,1

^a Pacjento-lata (P-Y) są obliczane jako całkowity czas obserwacji w dniach/365,25

^b Uczestnicy z ≥1 AE są przedstawieni

^c Badacz ocenił zgon jako niezwiązany z leczeniem

^d Badacz ocenił zgon jako związany z leczeniem (hemofagocytarna limfohistiocytoza)

^e Trwałe przerwanie leczenia z powodu AE z początkiem w fazie DB lub OLE

^f Wskazane jako reakcja związana z infuzją przez badacza w eCRF i stwierdzono związek ze stosowanym leczeniem

9. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie *Vibrance-mg*

Celem otwartego badania klinicznego fazy 2/3 badania *Vibrance-mg* była ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nipokalimabu u dzieci z gMG, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej na trwające, stabilne leczenie standardowe.

W abstrakcie konferencyjnym *Strober 2025* podsumowano wyniki badania *Vibrance-mg* wśród nastolatków (w wieku od 12. do <18. r.ż.), tzn. dla 7 chorych. Dane przedstawiono dla fazy aktywnego leczenia (od 1. dnia badania do 24. tygodnia) z DCO 15 grudnia 2023 r.

W badaniu w czasie 24. tygodniowej fazy aktywnego leczenia stosowano u chorych NIP w dawce 30 mg/kg dożylnie (dawka nasycająca w 0. tygodniu (dzień 1) + SOC a następnie NIP w dawce 15 mg/kg co 2 tygodnie dożylnie od 2. tygodnia do 22. tygodnia + SOC.

Średnia ekspozycja na NIP (liczba podań) w analizowanej grupie chorych wynosiła 8,86.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem
- TEAE.

9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Nipokalimab w badaniu *Vibrance-mg* był ogólnie dobrze tolerowany. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ani zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w okresie obserwacji do 24. tygodnia u nastoletnich chorych z gMG. Ogółem TEAE odnotowano w badaniu u 5 (71,4%) chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie *Vibrance-mg*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	
			n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	TEAE ogółem	24 tyg.*	5 (71,4)	7
	TEAE związane z leczeniem		2 (28,6)	
	TEAE prowadzące do zgonu		0 (0,0)	
	Ciężkie TEAE			
	TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia badanego			
	TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanego			
	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu			
	TEAE związane z zakażeniem COVID-19		1 (14,3)	
	Ciężkie TEAE związane z zakażeniem COVID-19		0 (0,0)	

*średni okres obserwacji 18,37 tyg.

9.2. TEAE

W badaniu *Vibrance-mg* poszczególne TEAE występowały głównie u pojedynczych chorych. Jedynie zapalenie nosogardzieli odnotowano nieznacznie częściej, tj. u 3 (42,9%) chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
TEAE – badanie *Vibrance-mg*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	
			n (%)	N
TEAE				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Zapalenie nosogardzieli	24 tyg.*	3 (42,9)	7
	COVID-19		1 (14,3)	
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (14,3)	
	Zapalenie błony śluzowej języka		1 (14,3)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Niedokrwistość	24 tyg.*	1 (14,3)	7
Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	24 tyg.*	1 (14,3)	7

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	
			n (%)	N
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Migrena		1 (14,3)	
	Senność		1 (14,3)	
Zaburzenia naczyniowe				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Obrzęk twarzy	24 tyg.*	1 (14,3)	7
Zaburzenia żołądka i jelit				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Ból brzucha w górnej części	24 tyg.*	1 (14,3)	7
	Biegunka		1 (14,3)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Skurcze mięśni	24 tyg.*	1 (14,3)	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Bakteryjne zapalenie pochwy	24 tyg.*	1 (14,3)	7
Badania diagnostyczne				
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi	24 tyg.*	1 (14,3)	7
	Hipercholesterolemia		1 (14,3)	

*średni okres obserwacji 18,37 tyg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

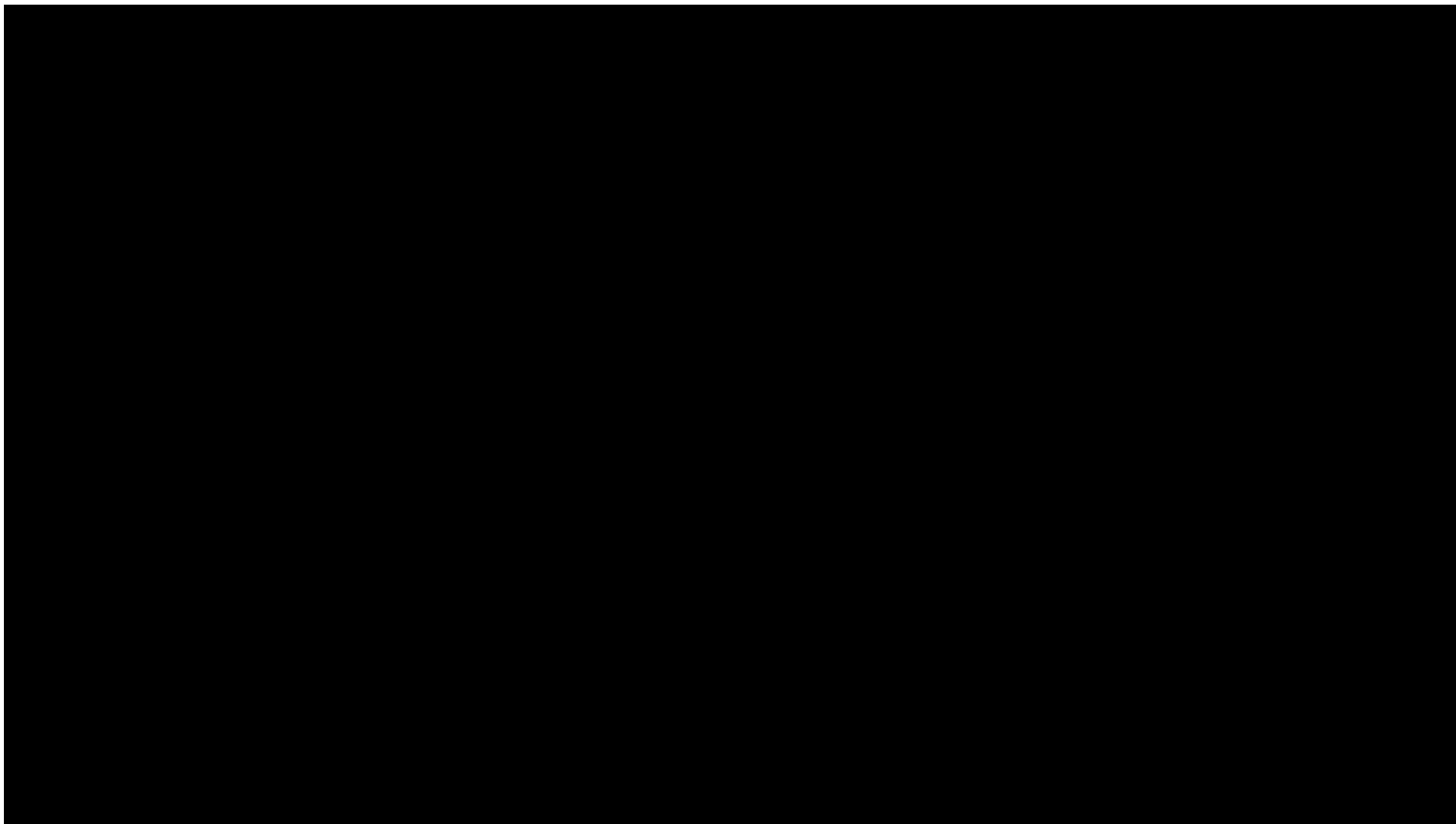
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

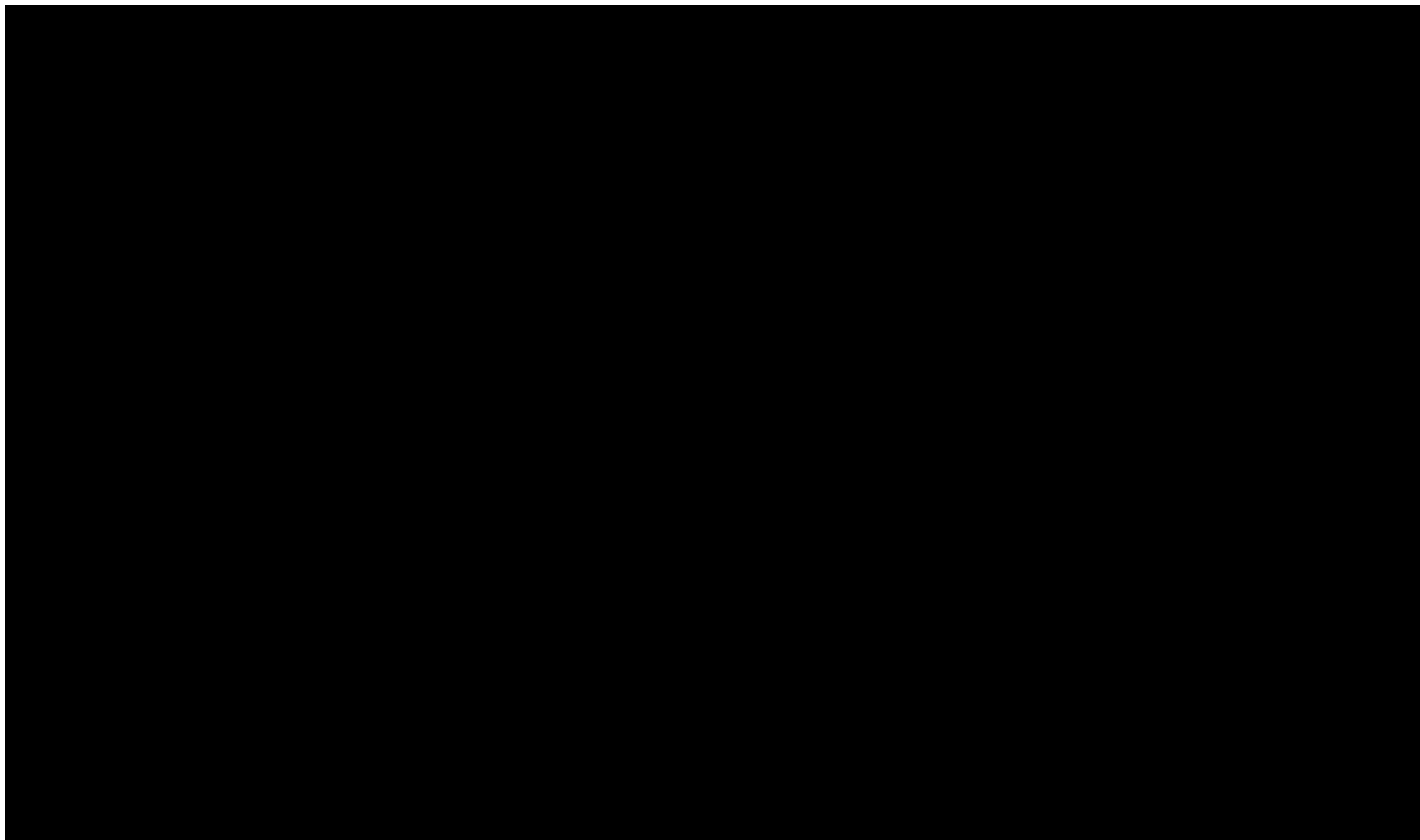
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[illegible]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

12.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2025*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2025*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2025*, nie zidentyfikowano **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Imaavy®.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2025*:

- ciężkie zakażenia;
- długoterminowe ryzyko serowo-naczyniowe [EMA 2025].

Brak jest informacji dotyczących zastosowania leku w czasie ciąży [EMA 2025].

W dokumencie *EMA 2025* wskazano, iż pierwotne i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe pod względem charakterystyki i wielkości efektu wskazują na klinicznie znaczący, umiarkowany efekt NIP w przypadku chorych z gMG z przeciwciałami anti-AChR+ i anti-Musk+. Ze względu na bardzo małą liczbę chorych anti-LRP4+ w badaniu nie jest możliwa ocena stosunku korzyści do ryzyka dla tej subpopulacji, a zatem wskazanie rejestracyjne nie obejmuje chorych anti-LRP4+. Wnioskodawca wyraził zgodę, a wskazanie zostało zmienione [EMA 2025].

Główny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka wynikał z wpływu na długoterminowe bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, ze względu na podwyższony poziom lipidów we krwi. MG uogólniona jest chorobą przewlekłą, a leczenie może być długotrwałe, czasem nawet dożywotnie. Obawy dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego mają zatem istotny wpływ na ogólny stosunek korzyści do ryzyka. Na obecnym etapie uzgodniono jednak wystarczające działania mające na celu minimalizację tego ryzyka [EMA 2025].

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Imaavy® oceniono jako pozytywny, jako dodatkowego leku do standardowej terapii stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin

lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej. Decyzja została wydana z zastrzeżeniem warunków określonych w dokumencie EMA 2025 w sekcji „Zalecenia” [EMA 2025].

13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Imaavy®;
- dokument FDA 2025;
- dane ze strony internetowej ADRReports 2026;
- dane ze strony internetowej WHO UMC 2026;
- dane ze strony internetowej FAERS 2026.

13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

13.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Chorzy klasy V wg MGFA

Nie badano stosowania nipokalimabu u chorych klasy V wg MGFA (tj. przełom miasteniczny), zdefiniowanym jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez wentylacji mechanicznej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy wziąć pod uwagę kolejność rozpoczynania terapii pomiędzy ustalonymi terapiami kryzysu miastenicznego i nipokalimabem oraz ich potencjalne interakcje.

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

Podawanie nipokalimabu może powodować reakcje nadwrażliwości oraz związane z infuzją. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami związanymi z infuzją były: ból głowy, wysypka, nudności, zmęczenie, zawroty głowy, dreszcze i rumień. Do najczęstszych reakcji nadwrażliwości

należały: wysypka, pokrzywka i wyprysk. Większość reakcji związanych z infuzją i nadwrażliwością nie była poważna, była łagodna lub umiarkowana i nie prowadziła do przerwania leczenia. Zgłoszono przypadek anafilaksji, który doprowadził do przerwania leczenia.

Chory powinien być monitorowany przez 30 minut po każdej infuzji pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji związanych z infuzją lub reakcji nadwrażliwości. Jeśli podczas podawania wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją lub reakcja nadwrażliwości, należy przerwać infuzję i, w razie konieczności, zastosować odpowiednie środki wspomagające. Po ich ustąpieniu można wznowić podawanie.

Zwiększone stężenie lipidów w osoczu

Zwiększone stężenie lipidów w osoczu jest bardzo częste podczas leczenia produktem leczniczym Imaavy®, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych chorych w każdym wieku. Dlatego też stężenie lipidów w osoczu należy oznaczyć około 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W przypadku nastolatków (w wieku od 12 do <18 lat) oraz chorych o dużej masie ciała/BMI (np. ≥ 125 kg lub BMI >35 kg/m² pc.), należy rozważyć częstsze okresowe kontrole.

Ocena konieczności kontynuowania leczenia produktem leczniczym Imaavy® powinna uwzględniać potencjalny negatywny wpływ na długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe, biorąc pod uwagę również inne czynniki ryzyka, oraz porównać go z oczekiwanymi korzyściami wynikającymi z leczenia gMG. Należy rozważyć dalszą kontrolę stężenia lipidów w osoczu oraz alternatywne opcje leczenia.

Zakażenia

Ponieważ nipokalimab powoduje obniżenie miana IgG, ryzyko zakażeń może wzrosnąć, w tym aktywacji utajonych zakażeń wirusowych, takich jak półpasiec. U chorych z aktywnym zakażeniem należy opóźnić rozpoczęcie podawania leku do czasu jego ustąpienia. Podczas leczenia chorzy powinni być monitorowani pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. U chorych z klinicznie istotnym czynnym zakażeniem należy zastosować odpowiednie leczenie i wstrzymać podawanie nipokalimabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Immunizacje

Bezpieczeństwo immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje oraz odpowiedź na immunizację tymi szczepionkami podczas leczenia nie są

znane. W przypadku chorych leczonych nipokalimabem nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe lub atenuowane drobnoustroje. Jeśli takie szczepienie jest wymagane, należy je podać co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem i co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki nipokalimabu.

Szczepionki inne niż żywe mogą być podawane w razie konieczności w dowolnym momencie leczenia. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,97 mg (fiolka 300 mg) lub 3,9 mg (fiolka 1 200 mg) polisorbatu 80 w każdej fiołce do jednorazowego użycia, co odpowiada 0,60 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Wpływ nipokalimabu na inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie nipokalimabu może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na produkty lecznicze wiążące się z miejscem wiązania IgG receptora FcRn (np. produkty IgG, przeciwciała monoklonalne oparte na IgG, pochodne przeciwciał zawierające ludzką domenę Fc podklasy IgG lub białka fuzyjne Fc).

Jeśli chorzy stosujący nipokalimab, wymagają leczenia produktami leczniczymi, które wiążą się z miejscem wiązania IgG receptora FcRn, zaleca się rozpoczęcie leczenia tymi produktami leczniczymi 2 tygodnie po podaniu poprzedniej dawki nipokalimabu.

Jeśli jednoczesne długotrwałe stosowanie takich produktów leczniczych ma zasadnicze znaczenie dla opieki nad chorym, należy ściśle monitorować zmniejszoną skuteczność takich produktów leczniczych i rozważyć przerwanie stosowania nipokalimabu lub zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Wpływ innych produktów leczniczych na nipokalimab

Wymiana osocza, immunoadsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie nipokalimabu we krwi.

Szczepionki

W przypadku chorych leczonych nipokalimabem nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje. Jeśli wymagane jest szczepienie

szczepionkami zawierającymi żywe lub atenuowane drobnoustroje, szczepionki te należy podać co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem i co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki nipokalimabu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z gMG

Te same interakcje, które zaobserwowano w populacji dorosłych, mogą wystąpić u młodzieży w wieku 12 lat i więcej.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania nipokalimabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Leczenie kobiet w ciąży produktem Imaavy® należy rozważać wyłącznie, jeśli korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Ponieważ oczekuje się, że nipokalimab zmniejszy miano przeciwciał IgG u matki, przewiduje się zmniejszenie ochrony biernej noworodka. Przed podaniem szczepionek zawierających żywe lub atenuowane drobnoustroje niemowlętom narażonym na działanie nipokalimabu w czasie ciąży należy rozważyć ryzyko i korzyści.

Karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że nipokalimab podawany w czasie ciąży przenika do siary i mleka ludzkiego w małym stężeniu przez okres do 8 dni po porodzie. Wiadomo, że matczyne IgG są obecne w mleku matki w pierwszych dniach po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie spada do niskiego poziomu: w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Po tym okresie leczenie kobiet karmiących piersią produktem leczniczym Imaavy® może być rozważane tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu nipokalimabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Imaavy® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skurcze mięśni (12%) i obrzęki obwodowe (12%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Imaavy®.

Tabela 56.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Imaavy®

	Nipokalimab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	półpasiec*	często
	zakażenie układu moczowego	często
	zakażenie dolnych dróg oddechowych**	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększone stężenie lipidów***	bardzo często
	zmniejszone stężenie albumin w osoczu	bardzo często
Zaburzenia psychiczne	bezsennność	często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	często
	ból brzucha#	często
	nudności	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy###	bardzo często
	gorączka	często

*Obejmuje półpasiec i półpasiec ucha; ocena i częstość występowania oparte na zakończonych badaniach fazy 2. i fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących kilku badanych wskazań

**Obejmuje zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli

***Obejmuje hipercholesterolemię, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i hiperlipidemię

#Obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu

###Obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk

13.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniu klinicznym fazy 3. z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo w populacji gMG ogólny odsetek zakażeń był taki sam u chorych w grupie nipokalimabu i chorych w grupie placebo (42 [42,9%] w każdej grupie). Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziła do przerwania leczenia nipokalimabem. Zakażenie dróg moczowych zgłoszono u 5 chorych (5,1%) w grupie nipokalimabu w porównaniu do 0 chorych (0%) w grupie placebo. Zakażenia dróg moczowych miały łagodny (3 [3,1%]) i umiarkowany (2 [2,0%]) stopień nasilenia. Zapalenie płuc lub oskrzeli odnotowano u 5 chorych (5,1%) w grupie otrzymującej nipokalimab w porównaniu z 2 chorymi (2,0%) w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększone stężenie lipidów

U większości dorosłych i nastoletnich chorych z gMG, którzy otrzymywali nipokalimab, zaobserwowano zwiększenie stężenia lipidów. U dorosłych osób, u 30% stwierdzono znacząco nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego ($\geq 6,2$ mmol/l), związane z leczeniem, w porównaniu z 4% w grupie placebo. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla cholesterolu całkowitego na czczo, HDL i LDL osiągnęła szczyt w 4. tygodniu, a następnie zmniejszyła się i ustabilizowała w 24. tygodniu, osiągając średni wzrost odpowiednio o 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l i 0,19 mmol/l. Spośród chorych z wartościami LDL $< 4,1$ mmol/l przed rozpoczęciem leczenia, 11,3% chorych leczonych nipokalimabem miało wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l w 24. tygodniu w porównaniu do 4,6% chorych otrzymujących placebo.

Zmniejszone stężenie albumin w osoczu

W badaniu klinicznym fazy 3. z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, w populacji gMG, średnia (SD) procentowa zmiana stężenia albumin w osoczu w stosunku do wartości początkowej w fazie podwójnie ślepej próby wyniosła -8,4% (5,27%) w 2. tygodniu i -7,2% (5,37%) w 24. tygodniu u chorych leczonych nipokalimabem w porównaniu z -0,5% (6,29%) w 2. tygodniu i -2,1% (7,08%) w 24. tygodniu u chorych otrzymujących placebo. Żaden z chorych nie miał stężenia albumin w osoczu poniżej laboratoryjnej dolnej granicy normy

(LLN=33 g/l) w fazie podwójnie ślepej próby ani znacząco niskiego stężenia albumin w osoczu (≤ 20 g/l) w fazie podwójnie ślepej próby lub fazie otwartej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania nipokalimabu oceniano w otwartym badaniu z udziałem nastolatków z gMG w wieku 12 lat i starszych (n=8) przez okres do 24 tygodni. Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy dorosłymi i nastoletnimi chorymi. Podwyższone stężenia lipidów u nastolatków wykazywały podobną tendencję jak u dorosłych.

13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu *FDA 2025* wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Imaavy® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują zakażenia, reakcje nadwrażliwości oraz reakcje związane z infuzją.

13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz FAERS

Na stronach internetowych *ADRReports*, *WHO UMC*, *FAERS* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nipokalimabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach *ADRReports*, *WHO UMC* oraz *FAERS* należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, układu nerwowego, oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 57.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS u chorych leczonych produktem licznym Imaavy®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych w bazie: 03.05.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9
Zaburzenia układu nerwowego	8
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5
Zaburzenia żołądka i jelit	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	3
Baza WHO UMC (data zbierania danych w bazie: 03.05.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Zaburzenia układu nerwowego	19
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Baza FAERS (data zbierania danych w bazie: 4.05.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	69
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	42
Zaburzenia układu nerwowego	40
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	38
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	21

Data przeszukania: 4.05.2026 r.

Opracowanie własne na podstawie ADRReports 2026, WHO UMC 2026 oraz FAERS 2026

14. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

14.1. Porównanie bezpośrednie

- nie odnaleziono badań dla badanej interwencji przeprowadzonych w zdefiniowanej populacji docelowej spełniających bardzo szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego (m.in. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu; - stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jednego przez co najmniej 12 m-cy, drugiego co najmniej 6 m-cy; wcześniejsze zastosowanie RTX), gdyż w badaniu *Vivacity-MG3* nie przedstawiono tak szczegółowych danych na temat wcześniej stosowanego leczenia, a zwłaszcza jego długości czy kwalifikacji do badania chorych stosujących rytuksymab w czasie powyżej 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego. Należy jednak podkreślić, podobna sytuacja miała miejsce w przypadku wniosków złożonych dla leków już refundowanych w ramach PL B.157. Dla każdego spośród leków dostępnych w ramach programu lekowego B.157 nie ma dostępnych danych w szczegółowo zdefiniowanej populacji [AWA Ultomiris 2024, AWA Vyvgart 2023]. **Nie jest możliwe przedstawienie wyników w specyficznym zdefiniowanej populacji docelowej odpowiadającej ograniczeniom programu lekowego, zwłaszcza w zakresie zmienionych kryteriów włączenia chorych do terapii NIP w przypadku subpopulacji chorych MuSK²⁶, tym bardziej, że można się spodziewać, że kryteria włączenia do programu lekowego były podyktowane koniecznością wprowadzenia m.in. ograniczeń budżetowych.**
- w badaniu *Vivacity-MG3* uczestniczył niski odsetek chorych z przeciwciałami anty-MuSK+ (ok.10%) co, co może stanowić ograniczenie dla wnioskowania o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej podgrupie chorych, ale w praktyce klinicznej około

²⁶ Zgodnie z treścią uzgodnionej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) wyłącznie po nieskuteczności stosowania rytuksymabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL.

80–85% wszystkich chorych z MG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR, a jedynie około 5–8% na obecność przeciwciał anty-MuSK. **Populacja uwzględniona w badaniu *Vivacity-MG3* odpowiada populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej w zakresie rozkładu odsetków chorych dla obu tych subpopulacji;**

- nipokalimab w badaniu *Vivacity-MG3* był podawany jako leczenie dodane do standardowej terapii, dlatego wszystkie wyniki należy interpretować w kontekście terapii skojarzonej, a nie monoterapii;
- otwarta faza przedłużona badania *Vivacity-MG3* nie została jeszcze zakończona. Jej celem jest dostarczenie dalszych informacji na temat tego, czy efekt leczenia z zastosowaniem nipokalimabu jest utrzymywany w czasie oraz uzyskanie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii NIP w dłuższej perspektywie. **W analizie uwzględniono jednak dostępne dane z fazy przedłużonej badania *Vivacity-MG3* m.in. na podstawie włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych.**
- badanie długoterminowe *Vivacity-MG3* OLE było prowadzone bez grupy kontrolnej;
- dane z części abstraktów konferencyjnych np. ab. konf Nowak 2025, ab. konf Beydoun 2025, ab. konf Ramchandren 2025 i Vicente 2025a dotyczą analizy *post-hoc*, co wpływa na ich wiarygodność;
- ograniczeniem wynikającym z metodyki badania *Vivacity-MG3* jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie chorych należy jednak podkreślić, iż analiza skuteczności opierała się również na wynikach skal ocenianych przez lekarzy a nie tylko wynikach skal, które w dużej części stanowią subiektywną ocenę objawów przez chorych. MG-ADL to skala wypełniana przez chorego, natomiast ilościowa QMG to skala oceniana przez lekarza; połączenie wyników obu skal zapewnia kompleksowy wgląd w ocenę funkcjonowania mięśni zarówno z perspektywy lekarza, jak i chorego [ab.konf Vicente 2025a];

[Redacted text block]

- nie odnaleziono opublikowanych w formie publikacji pełnotekstowej wyników badania *Vibrance-mg* dla populacji młodzieży. Badanie *Vibrance-mg* jest nadal w trakcie

realizacji, a rekrutacja jest otwarta dla chorych w wieku od 2 do <18 r.ż. Przedstawiono w analizie dostępne dane dla chorych w wieku od 12. do <18 r.ż., zaprezentowane m.in. w *ab. konf. Strober 2025*. Dane te dotyczą jednak niewielkiej liczby chorych (N=7), przy czym wśród tych 7 chorych nie było chorych rasy białej.

- Badanie *Vibrance-mg* jest badaniem jednoramiennym. Nie odnaleziono badań w populacji poniżej 18 r.ż., w których przeprowadzono by porównawczą ocenę NIP+SOC względem zdefiniowanego komparatora tj. PLC+SOC. Wyniki uzyskane w tym badaniu dla grupy badanej są jednak spójne z tymi uzyskanymi z badania *Vivacity-MG3*, będącego badaniem dla dorosłych. **Uzasadnia to uogólnienie wyników uzyskanych w populacji chorych dorosłych na populację dzieci. Wyniki badania *Vivacity-MG3* mogą być zatem traktowane jako źródło wyników porównania NIP+SOC vs SOC w populacji zarówno dzieci, jak i dorosłych.**
- nie odnaleziono opublikowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria włączenia do analizy, dla NIP podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (NIP + SOC) we wnioskowanej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, iż NIP został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2025 r. w krajach UE oraz USA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nipokalimabem względem komparatorów w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią.

15.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki zakończonej fazy podwójnie zaślepionej badania *Vivacity-MG3* potwierdzają rolę nipokalimabu stosowanego w skojarzeniu ze standardową terapią, jako bezpiecznego leczenia, zapewniającego utrzymującą się kontrolę choroby w szerokiej populacji chorych z uogólnioną miastenią.

W badaniu *Vivacity-MG3* wykazano, iż terapia nipokalimabem szybko obniżyła stężenie krążących IgG, w tym patogennych przeciwciał charakterystycznych dla miastenii anty-AChR, anty-MuSK lub anty-LRP4.

Obniżenie stężenia IgG wiązało się z szybką i utrzymującą się kontrolą choroby przez 6 miesięcy w szerokiej populacji chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał i uogólnioną MG – średnia zmiana wyniku względem wartości początkowej w skali MG-ADL do tygodnia 22.–24. była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej ($p=0,0024$). Wykazano, iż około dwukrotnie więcej chorych w grupie nipokalimabu niż w grupie kontrolnej osiągnęło kontrolę choroby w skali MG-ADL do 4. tygodnia, przy czym kontrola ta była utrzymana do końca 6.-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej.

Pierwsze dwa drugorzędne punkty końcowe (średnia zmiana wyniku QMG, odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie MG-ADL) również wykazał istotną różnicę między nipokalimabem a placebo. Pozostałe punkty końcowe nie spełniły kryteriów hierarchii testowania, ale mogą potwierdzać skuteczność nipokalimabu, ponieważ wykazywały liczbowo wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie MG-ADL z utrzymującą się odpowiedzią od 4. do 24. tygodnia u chorych leczonych nipokalimabem niż u chorych otrzymujących placebo.

W zakresie oceny jakości życia chorych wyniki przedstawione w analizie wskazują, iż chorzy leczeni nipokalimabem zgłaszali większą poprawę stanu zdrowia już w 2. tygodniu leczenia, zgodnie z oceną EQ-5D-5L VAS a poprawa ta utrzymywała się w 24.-tygodniowym okresie obserwacji w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Chorzy zgłaszali także liczbowo wyższą satysfakcję z leczenia, mierzonych za pomocą wyniku kwestionariusza TSQM-9 po 24. tygodniach.

Nipokalimab był dobrze tolerowany podczas badania *Vivacity-MG3*, przy czym większość zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Odsetek chorych z AE, SAE, przerwaniem leczenia z powodu AE i AE prowadzącymi do zgonu był podobny w grupie NIP + SOC i PLC + SOC. Skurcze mięśni i obrzęki obwodowe występowały częściej w grupie NIP + SOC, a zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Warto zauważyć, że nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w ogólnej częstości występowania zakażeń między grupami nipokalimabu i placebo. Nie zaobserwowano poważnych ani ciężkich reakcji związanych z infuzją w żadnej z grup. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z obrzękiem obwodowym ani skurczami mięśni nie było poważne, ciężkie ani nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu.

W grupie nipokalimab + SOC zaobserwowano niewielki wzrost całkowitego cholesterolu, HDL i LDL, który zmniejszył się i ustabilizował w 24. tygodniu fazy randomizowanej. Większość chorych pozostała w tej samej kategorii ryzyka LDL, co na początku badania. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania MACE lub ryzyka CV u chorych otrzymujących nipokalimab + SOC i placebo + SOC.

Wyniki przedstawione dla fazy przedłużonej wskazują, iż leczenie nipokalimabem spowodowało trwałą, klinicznie istotną kontrolę choroby łącznie przez 84. tygodnie w fazie podwójnie zaślepionej i fazie otwartej w szerokiej populacji dorosłych chorych z gMG z dodatnim wynikiem badania na obecność autoprzeciwciał. Wykazano, iż 45% chorych otrzymujących GKS w leczeniu gMG w momencie rozpoczęcia badania zmniejszyło dawkę lub odstawiło GKS a skuteczność nipokalimabu została zachowana u tych chorych. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa NIP pomimo ciągłego obniżania stężenia IgG, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w fazie podwójnie zaślepionej i fazie otwartej. Skorygowane o ekspozycję częstości występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych były ogólnie niższe w fazie OLE w porównaniu z fazą randomizowaną.

Badanie *Vibrance-mg* dostarcza danych dotyczących stosowania blokera FcRn u młodzieży z gMG. Wykazano w nim, iż terapia NIP (dawka nasycająca 30 mg/kg, a następnie 15 mg/kg co 2 tygodnie) powodowała statystycznie istotne zmniejszenie całkowitego stężenia IgG w 24. tygodniu u nastolatków z gMG. Klinicznie istotne zmniejszenie wyników MG-ADL i QMG zaobserwowano w badaniu w 4. tygodniu i utrzymywało się ono do 24. tygodnia obserwacji. W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż terapia NIP była dobrze tolerowana przez młodzież w badaniu *Vibrance-mg*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 58.
Ocena skuteczności terapii NIP+SOC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC	N	PLC + SOC	N
<i>Vivacity-MG3</i> (Antozzi 2025)	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24., LSM (SE)	24 tyg.	-4,70 (0,33)	77	-3,25 (0,34)	76
	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym QMG w tygodniach 22. i 24, LSM (SE)		-4,86 (0,50)	77	-2,05 (0,50)	76
	Poprawa o ≥ 2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową, n (%)		53 (68,8)	77	40 (52,6)	76
	Wczesna odpowiedź tj. poprawa o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL w 1. i/lub 2. tygodniu w porównaniu z wartością początkową, n (%)		48 (62,3)	77	41 (53,9)	76
<i>Vibrance-mg</i> (ab. konf. Strober 2025)	Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych, średnia (SE) [%]		-68,98 (7,56)	5*	n/d	
	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych, średnia (SE)		-2,40 (0,19)	5***		
	Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych, średnia (SE)		-3,80 (2,68)	5***		

*chorzy którzy otrzymali ≥ 1 dawkę nipokalimabu i posiadali ≥ 1 próbkę po infuzji, którą można było ocenić pod kątem IgG w surowicy

**według oceny autorów badania

^według oceny autorów badania zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie

***liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych].

Tabela 59.
Ocena bezpieczeństwa terapii NIP+SOC

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Vivacity-MG3</i> (Antozzi 2025)	TEAE ogółem	24 tyg.	82 (83,7)	98	82 (83,7)	98
	TEAE związane z leczeniem*		28 (28,6)		28 (28,6)	
	Ciężkie TEAE ogółem		9 (9,2)		14 (14,3)	
	Ciężkie TEAE związane z leczeniem		1 (1,0)		1 (1,0)	
	Zdarzenie prowadzące do trwałego przerwania stosowania leku badanego		5 (5,1)**		7 (7,1)***	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC	
			n (%)	N	n (%)	N
	Zakażenie ogółem		42 (42,9)		42 (42,9)	
	Zakażenie lub zarażenie o ciężkim stopniu nasilenia wymagające inwazyjnego leczenia		3 (3,1)		4 (4,1)	
	Reakcje związane z infuzją		10 (10,2)		11 (11,2)	
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025)	TEAE ogółem	18,37 tyg.	5 (71,4)	7	n/d	
	TEAE związane z leczeniem		2 (28,6)			
	TEAE prowadzące do zgonu		0 (0,0)			
	Ciężkie TEAE		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia badanego		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanego		0 (0,0)			
	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu		0 (0,0)			

*ocena badacza

****2** chorych z powodu pogorszenia miastenii, jeden z powodu trombocytopenii (chory miał w przeszłości trombocytopenię, którą badacz przypisał trwającemu leczeniu azatiopryną), jeden z powodu pokrzywki i jeden z powodu śmiertelnego poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci kryzysu miastennicznego

***2 chorych z powodu pogorszenia miastennii, jeden z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego, jeden z powodu śmiertelnego zatrzymania akcji serca, jeden z powodu zaburzenia wątroby, jeden z powodu śmiertelnego zawału mięśnia sercowego oraz jeden z powodu krwotoku mózgowego, COVID-19, złamania kości udowej, kryzysu miastennicznego i sepsy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W dokumencie *ChPL Imaavy®* najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skurcze mięśni (12%) i obrzęki obwodowe (12%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz FAERS należały odpowiednio zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

W dokumencie *EMA 2025* ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Imaavy® uznano za pozytywny.

15.4. Wnioski

Podsumowując, w badaniu *Vivacity-MG3*, nipokalimab wykazał **szybką, znaczącą klinicznie trwałą** skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu szerokiej grupy chorych z uogólnioną miastenią. W fazie podwójnie zaślepionej badania wykazano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę wyników MG-ADL i QMG w przypadku leczenia nipokalimabem + SOC (w porównaniu z placebo + SOC). Dostępne wyniki z otwartej fazy OLE wskazują, iż nipokalimab wykazał trwałą, klinicznie istotną kontrolę choroby przez łącznie 84 tygodnie obserwacji (24 tygodnie DB + do 60 tygodnie fazy OLE) w szerokiej populacji dorosłych chorych z gMG z dodatnim wynikiem autoprzeciwciał, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Przedstawione w analizie wyniki badania *Vibrance-mg* dostarczają danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo NIP u młodzieży z gMG.

Nipokalimab stanowi w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, zaprojektowane tak, aby wiązać się z wysokim powinowactwem i specyficznością w celu blokowania FcRn, obniżając stężenie krążących IgG, bez powodowania szerokiej immunosupresji. Dzięki stałemu, ustalonemu dawkowaniu i skuteczności w leczeniu szerokiej grupy chorych z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał, **może stanowić alternatywę wobec obecnych**

terapii, zapewniając szybką i konsekwentnie utrzymującą się, nieprzerwaną kontrolę choroby przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie nipokalimabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną metodę leczenia chorych z gMG. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16. Dyskusja

Wstęp

Uogólniona miastenia jest rzadką, przewlekłą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, w których pośredniczą autoprzeciwciała IgG. Okolo 10% do 15% nowych przypadków MG diagnozuje się w populacji młodzieży. Choroba ta prowadzi do zmęczenia i osłabienia mięśni opuszkowych, oddechowych i osiowych o zmiennym nasileniu, często pogarszającym się w miarę upływu dnia i przy powtarzającym się wysiłku fizycznym, co niekorzystnie wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych i jakość ich życia [ab.konf. Silvestri 2025, Gilhus 2019, Zhu 2023].

MG może występować jako postać czysto oczna, atakująca tylko mięśnie okoruchowe w 15% przypadków lub jako postać bardziej uogólniona (gMG) w 85% przypadków, która atakuje mięśnie oczu, opuszkowe, kończyn proksymalnych, szyi i oddechowe. Okolo 30% chorych doświadcza osłabienia mięśni oddechowych, co może stanowić zagrożenie życia, okolo 70% ma problemy z poruszaniem się i chodzeniem, 15-40% zmagają się z dysfagią, która może prowadzić do zachłystowego zapalenia płuc lub zadławienia (objawy opuszkowe), a 15–50% cierpi na objawy oczne, takie jak opadanie powiek i podwójne widzenie. Ze względu na zróżnicowany przebieg u poszczególnych chorych miastenia bywa określana mianem „choroby płatka śniegu” [EMA 2025, Prudlo 2007, Twork 2010, Llabrés 2005, Behbehani 2023].

Okolo 95% chorych z gMG jest uznawanych za „seropozytywnych” na podstawie obecności znanych autoprzeciwciał: z nich okolo 85% jest anty-AChR+, okolo 8% jest anty-MuSK+, a okolo 1-2% jest anty-LRP4+. Pozostałe 5-6% chorych z gMG nie ma znanych autoprzeciwciał i są oni uznawani za „seronegatywnych”. Chorzy z gMG, u których wykryto przeciwciała anty-MuSK, wykazują cięższe objawy (takie jak zagrażający życiu kryzys oddechowy u okolo jednej trzeciej populacji z przeciwciałami anty-MuSK), co skutkuje większym obciążeniem chorobą i większymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi.

Większość chorych gMG wymaga leczenia przez całe życie. Aktualnie w leczeniu miastenii chorzy mogą stosować inhibitory acetylocholinoesterazy, leki immunosupresyjne, jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, cyklosporyna i takrolimus, oraz leczenie ratunkowe (podanie immunoglobulin lub plazmafereza) w przypadku zagrażającego życiu przełomu miastenicznego [Obwieszczenie MZ]. U części chorych wykonuje się operację

usunięcia grasicy. Często to leczenie jest niewystarczająco skuteczne [Konsensus ekspertów 2023].

Konwencjonalne leczenie wiąże się z problemami dotyczącymi bezpieczeństwa i tolerancji, takimi jak zwiększone ryzyko zakażeń, nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i toksyczności nerkowej. Stosowanie GKS charakteryzuje się wolnym początkiem działania i jest związane z ciężkimi działaniami niepożądanymi przy długotrwałym stosowaniu (a miastenia jest chorobą przewlekłą), takimi jak cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza, liczne złamania, zaćma i jaskra czy polekowe uszkodzenie wątroby. Immunosupresja niesteroidowa powoduje bardzo powolną odpowiedź na leczenie a terapia musi być prowadzona długotrwale (ponad 2 lata) i może powodować wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zakażeń oportunistycznych, reaktywacji wirusowej, czy zaburzenia rytmu serca w przypadku RTX [AWA Ultomiris].

Ryzyko powikłań występuje również w przypadku terapii ratunkowych jak IVIg czy PLEX. Metody te działają szybciej, ale są zazwyczaj stosowane u chorych z przełomem miastenicznym [EMA 2025]. Są one także kosztowne dla systemu ochrony zdrowia i wymagają hospitalizacji, która generuje dodatkowe koszty [AWA Ultomiris 2024, AWA Vyvgart 2023].

Dla chorych opornych na SOC zalecane opcje terapeutyczne obejmują inhibitory FcRn (np. efgartigimod i rozanoliksyzumab), inhibitory C5 (m.in. ekulizumab, rawulizumab i zilukoplan). Jednak wszystkie te terapie mają istotne ograniczenia. Cykliczne dawkowanie produktu leczniczego Vyvgart® prowadzi do ryzyka niestabilnej kontroli choroby i pogorszenia objawów w okresie przerwy w leczeniu. Pozostawia chorych w niepewności co do skutecznej kontroli chorobą i może zwiększać poziom lęku związany z tymi terapiami [Howard 2021, Muppidi 2024, Jackson 2023, Pane 2024, Suzuki 2024, Moniz Dionisio 2025, Janssen 2024]. Stosowanie produktu leczniczego Vyvgart® oraz inhibitorów C5 (ekulizumabu, rawulizumabu i zilukoplanu) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich, zagrażających życiu zakażeń meningokokowych [EMA Vyvgart, EMA Soliris, EMA Ultomiris, EMA Zilbrysq, Albazli 2020].

Należy podkreślić, iż, wyżej wymienione nowoczesne terapie, tj. efgartigimod i rawulizumab, w Polsce są refundowane, ze względu na ich mechanizm działania, jedynie w populacji chorych AChR+. W populacji chorych z gMG występuje niski odsetek chorych MuSK+, jednakże, jakość ich życia zmierzona za pomocą skali MG-QoL15 jest znacząco niższa w porównaniu z jakością życia chorych AChR+ [Boscoe 2019, Cutter 2019]. Dodatkowo, u chorych MuSK+ jedyną terapią refundowaną w Polsce w ramach PL B.157 jest rytuksymab, mimo że nie jest on zarejestrowany do stosowania w leczeniu gMG z powodu

braku wysokiej jakości dowodów pochodzących z badań RCT [AWMF 2023, Menon 2022, Brauner 2020, Menon 2022].

Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dostępu chorych do immunoselektywnych terapii, które byłyby bezpieczniejsze i szybciej działające niż opcje SoC oraz zapewniałyby trwałą skuteczność w szerokiej populacji dorosłych i młodzieży z gMG

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Imaavy® (nipokalimab) w ramach wnioskowanego Programu lekowego.

Nipokalimab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z FcRn z wysokim powinowactwem i specyficznością, co prowadzi do redukcji patogennych IgG, nie wpływając na inne klasy immunoglobulin ani na odporność humoralną ani komórkową. Jego działanie zapobiega funkcjom efektorowym układu odpornościowego, takim jak efekty cytotoksyczne zależne od dopełniacza i cytotoksyczne efekty zależne od komórek mediowanych przeciwciałami [Antozzi 2025].

Wyniki kliniczne

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności NIP+SOC względem PLC+SOC. NIP zapewnia szybkie złagodzenie objawów u chorych z gMG. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu NIP pozwala ponadto wnioskować, iż jego profil bezpieczeństwa jest porównywalny z profilem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu.

Bezpieczeństwo i skuteczność nipokalimabu, w połączeniu z SOC, w porównaniu z PLC+ SOC w gMG zostało ocenione w randomizowanym badaniu fazy 3 (*Vivacity-MG3*). Jest ono jednym z największych i najdłuższych RCT kontrolowanych placebo badań dotyczących leczenia uogólnionej miastonii inhibitorem FcRn jest badanie *Vivacity-MG3*. Mocną stroną badania *Vivacity-MG3* w porównaniu z odpowiednimi badaniami efgartigimodu i rozanoliksyzumab jest wykazanie nieprzerwanej, utrzymującej się skuteczności leczenia w szerszej grupie chorych dodatnich dla przeciwciał. Kohorta badana (88% chorych z AChR+, 10% MuSK+ i 2% LRP4+) jest reprezentatywna dla ogólnej populacji chorych z MG [Antozzi 2025].

Oдноśnie oceny badania *Vivacity-MG3*, w dokumencie *EMA 2025* podkreślono, iż:

- projekt badania kontrolowanego placebo jest akceptowalny, ponieważ inhibitory acetylocholinoesterazy, glikokortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne były dozwolone w obu grupach.
- dawka inhibitorów acetylocholinoesterazy mogła ulegać zmianom w trakcie badania, natomiast zalecano utrzymywanie stałej dawki steroidów i leków immunosupresyjnych. Dawka inhibitora została wstrzymana na 12 godzin przed oceną, co minimalizuje wpływ zmiany dawki na punkty końcowe.
- dozwoloną terapią ratunkową była dożylna immunoglobulina (IVIg) i plazmafereza, ale nie zwiększanie dawek leków SoC, takich jak GKS. Jeśli terapia ratunkowa była konieczna, uczestnik był wykluczany z badania. Definicja i metodologia statystyczna dotycząca leczenia ratunkowego są akceptowalne.
- przerwanie udziału w badaniu z powodu nawrotu choroby i jej progresji było rzadkie i miało miejsce na wczesnym etapie badania (tydzień 3.-6.), zanim można było oczekiwać znaczących korzyści.
- ogólny projekt badania, w tym wybór komparatora i selekcja chorych, jest ogólnie uważany za akceptowalny.
- główne odchylenia od protokołu badania były związane z niespełnieniem kryteriów badania były zrównoważone między grupą placebo i nipokalimabu.
- pierwszorzędowy punkt końcowy i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe są akceptowalne i uznane za istotne dla oceny korzyści płynących ze stosowania nipokalimabu.
- częstość tymektomii była podobna w obu grupach leczenia (n=16 w grupie placebo i n=11 lub n=12 w grupie leczonej aktywnie, co odpowiada odpowiednio ~16% i 11-12%). Wpływ jakiegokolwiek poprawy wynikiem spowodowanej tymektomią, a nie samym lekiem badanym, uważa się za nieistotny.
- badana populacja wystarczająco odzwierciedla przewidzianą populację docelową i nie oczekuje się istotnego wpływu na wiarygodność wyników.
- analizy statystyczne uznaje się za odpowiednie i wystarczające do weryfikacji hipotez badawczych [EMA 2025].

MG-ADL jest sprawdzonym narzędziem klinicznym, które odzwierciedla niepełnosprawność funkcjonalną chorych z MG w prawdziwym życiu, charakteryzuje się akceptowalną wiarygodnością i dobrze reaguje na zmiany kliniczne. Poprawa o ≥ 2 punkty w MG-ADL od

wartości wyjściowej w 24. tygodniu może być uznana za klinicznie istotny próg dla głównego punktu końcowego. Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze średniej wyników MG-ADL z tygodni 22., 23. i 24. Uzasadnieniem jest fakt, iż gMG może ulegać zmianom w czasie i uznaje się konieczność przeprowadzania oceny o tej samej porze dnia oraz wykorzystania średniej z trzech ocen zamiast jednej oceny. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako średnia zmiana wyniku QMG w tygodniach 22. i 24., był ilościową oceną odpowiednich grup mięśni przez lekarza. QMG to zatwierdzony system bezpośredniej oceny lekarskiej odpowiednich grup mięśni. Wykazano, że 3.-punktowa różnica koreluje z klinicznie istotną zmianą. QMG oceniano po 12 godzinach od odstawienia inhibitorów acetylocholinoesterazy, co jest rutynową procedurą w ocenie QMG [EMA 2025].

Kluczowe badanie *Vivacity-MG3* osiągnęło swój główny punkt końcowy pod względem istotności statystycznej. W zestawie danych do analizy skuteczności pierwotnej wykazano statystycznie istotną ($p=0,003$) poprawę całkowitej zmiany wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową w tygodniach 22–24 w przypadku stosowania nipokalimabu w porównaniu z placebo. W opinii EMA wartość $p=0,003$ można uznać za wystarczająco przekonującą, ponieważ jest zbliżona do wartości zwykle wymaganej, biorąc pod uwagę wielkość badania [EMA 2025].

Zgłoszona w badaniu różnica między grupami w zmianie w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24. wynosiła 1,45 pkt, co może nie być uznawane za istotne klinicznie, ponieważ różnica ta jest niższa od progu 2 punktów zdefiniowanego jako MID. Jednakże, minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 2 punkty dla MG-ADL została ustalona przez *Muppidi i wsp.* w celu interpretacji istotnej zmiany na poziomie indywidualnego chorego, a nie do interpretacji różnic na poziomie grupy lub pomiędzy ramionami badania. Kliniczne znaczenie zmiany należy interpretować na poziomie indywidualnym, określając odsetek chorych osiągających próg istotnej zmiany wynoszący 2 punkty w skali MG-ADL. W badaniu *Vivacity MG-3* w grupie badanej aż 68,8% chorych osiągnęło klinicznie trwałą poprawę tj. o ≥ 2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 22.-24 tyg. w porównaniu z wartością początkową [Muppidi 2022, Janssen 2024].

Średnia zmiana wyniku QMG w tygodniach 22. i 24. fazy DB była pierwszym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w hierarchii badań i również wykazała istotność statystyczną dla różnic między grupami, na korzyść grupy badanej.

Minimalną ekspresję objawów obserwowano u większego odsetka chorych w grupie badanej w porównaniu z placebo w 24. tygodniu (odpowiednio 20,8% vs 3,9%), a wyniki były spójne

w trakcie badania. Osiągnięcie minimalnego stanu objawów jest celem leczenia chorych z MG ogólnie, a zatem wyniki te **przemawiają za klinicznym znaczeniem nipokalimabu**. Inne interesujące skale, np. MG-QoL15r, Neuro-QoL i EQ-5D-5L, wykazały nieistotną statystycznie tendencję przemawiającą na korzyść nipokalimabu.

W badaniu zaobserwowano większy efekt placebo niż ten zgłaszany w innych opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących miastonii. Efekt miał wpływ na subiektywne odczuwanie bólu oraz poprawę nastroju łagodzącą objawy depresji. Występuje jednak zauważalny trend w badaniach dotyczących MG, w których wynik w skali MG-ADL w grupie placebo wzrastał wraz z większą dostępną wiedzą na temat skuteczności inhibitorów C5. Przykładowo, w badaniu *REGAIN* (ekulizumab) zakończonym w 2016 roku zaobserwowano stopę odpowiedzi w grupie placebo na poziomie 3. punktów lub więcej wynoszącą 40%, a w badaniu *RAISE* (zilukoplan) zakończonym w 2021 roku już 53% [Antozzi 2025]. Jest więc możliwe, że trend ten miał wpływ na wielkość efektu placebo w badaniu *Vivacity-MG3*, biorąc pod uwagę, że dwa inhibitory FcRn (efgartigimod i rozanoliksyzumab) zostały zatwierdzone w leczeniu gMG w czasie jego przeprowadzania. Warto zauważyć, że mimo to nipokalimab wykazał statystycznie istotne zmiany w porównaniu z grupą placebo oraz klinicznie znaczącą poprawę w wielu punktach końcowych przez cały 6.-miesięczny okres badania klinicznego [Antozzi 2025].

W ramach wniosku przedstawiono także dane dla chorych poniżej 18 r.ż., na podstawie wyników badania *Vibrance-mg*. Badanie to jest otwartym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniem interwencyjnym mającym na celu ocenę farmakokinetyki i farmakodynamiki, bezpieczeństwa i aktywności NIP. Przedstawiono wyniki z kohorty 1, która obejmuje nastoletnich chorych z gMG w wieku od 12. do <18 lat. U wszystkich 7 chorych zaobserwowano poprawę wyników MG ADL i QMG w miarę upływu czasu.

W opinii EMA wskazano, iż Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która wskazuje, że adaptacja ma jedynie niewielki wpływ na profil farmakokinetyczny NIP. Ponadto obserwowane stężenia i zmierzony spadek IgG u młodzieży mieszczą się w zakresie obserwowanym u dorosłych. Dodatkowe analizy potwierdzają proponowaną dawkę u młodzieży. Przedstawiono szczegółowe uzasadnienie podobieństwa między dorosłymi z gMG a młodzieżą z gMG pod względem charakterystyki choroby, wytycznych dotyczących leczenia i odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca przedstawił również szczegółowe uzasadnienie wskazania do stosowania NIP w leczeniu gMG u młodzieży w wieku ≥ 12 lat, niezależnie od momentu wystąpienia choroby przed lub po okresie dojrzewania [EMA 2025].

Długoterminową skuteczność NIP oceniano w fazie OLE. W opinii EMA podkreślono, iż wyniki potwierdzają pogląd, że efekt leczenia wydaje się utrzymywać w czasie w okresie otwartej fazy badania w grupie otrzymującej nipocalimab, a stosowanie (częstość podawania) leków ratunkowych w fazie OLE nie było wyższe niż obserwowane w fazie DB [EMA 2025].

W abstrakcie konferencyjnym *Claeys 2025*, przedstawiono dane dotyczące skuteczności nipokalimabu w otwartej fazie przedłużonej badania *Vivacity-MG3* u chorych, którzy otrzymywali PLC + SOC w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie zmienili terapię na NIP + SOC. Poprawę wyniku w skali MG-ADL zaobserwowano w tej grupie chorych już w 2. tygodniu fazy OLE, a poprawę wyniku w skali QMG w 4. tygodniu. W 24. tygodniu fazy OLE aż 63,3% chorych osiągnęło MCI w skali MGADL (MG-ADL-2), a 44,3% chorych osiągnęło w skali MG-ADL wynoszący 0 lub 1. Chorzy wykazywali wczesną i klinicznie istotną poprawę, która utrzymywała się do 24. tygodnia [Claeys 2025].

Skuteczność w analizach podgrup

Wyniki analiz podgrup dotyczących chorych AChR+ i MuSK+, regionu Europy, płci, wyjściowego MG-ADL i czasu trwania MG były zgodne z analizami całej grupy. W badaniu wzięło udział niewielu chorych MuSK+ (5 placebo, 12 nipocalimab), ale efekt leczenia był podobny do całej grupy. W opinii EMA włączenie chorych anty-Musk+ do wskazania rejestracyjnego jest akceptowane [EMA 2025].

Profil bezpieczeństwa

W badaniach *Vivacity-MG3* oraz *Vivacity-MG3 OLE*, NIP wykazał również korzystny profil bezpieczeństwa. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach NIP+SOC oraz PLC+SOC. Badacze określili większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u chorych leczonych NIP jako łagodne lub umiarkowane. Zaobserwowano podwyższenie stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu o niskiej gęstości (LDL). Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło jednak do przerwania udziału w badaniu. W trakcie fazy OLE nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia niepożądane [Antozzi 2025, ab. konf. Antozzi 2025].

Większość zidentyfikowanych działań niepożądanych nie budzi wg EMA poważnych obaw. Niewielka baza danych dotycząca bezpieczeństwa jest zrozumiała, gdyż MG jest chorobą rzadką. Ryzyko związane z poważnymi zakażeniami jest przewidywane na podstawie mechanizmu działania, a dostępne dane nie budzą żadnych nowych obaw dotyczących tego

problemu. Zakażenia dolnych dróg oddechowych i pólpaśec zostały uwzględnione w ChPL. Kwestia ta wymaga również dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a wymóg PASS, który ma na celu zbadanie wpływu na ciężkie zakażenia, został uzgodniony [EMA 2025].

Główne zagrożenie bezpieczeństwa, mające wpływ na ogólny stosunek korzyści do ryzyka, dotyczy długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, głównie ze względu na podwyższony poziom lipidów we krwi. Uzgodniono wystarczające działania mające na celu minimalizację ryzyka i uzgodniono przeprowadzenie badania PASS w celu dokładniejszej charakterystyki długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego [EMA 2025].

[REDACTED]

Metaanaliza *Akhtar 2025*, obejmująca chorych z ośmiu randomizowanych badań kontrolowanych, w tym *Vivacity-MG3*, wykazała, że EFG i nipokalimab były skuteczne przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Najnowsze porównanie pośrednie badań fazy 3 wykazało, że NIP zapewniał porównywalną szybkość działania oraz istotną statystycznie poprawę w różnych punktach czasowych do 24 tygodni w porównaniu z innymi inhibitorami FcRn [Akhtar 2025].

Oprócz tego odnaleziono w wyniku przeglądu systematycznego jeszcze 4 metaanalizy dotyczące nowoczesnych terapii gMG, jednak każda z nich ma jedno, ważne z perspektywy niniejszej analizy ograniczenie. Ich wnioskowanie opiera się na wynikach pochodzących z badania 2 fazy (*Vivacity-MG*) lub z abstraktów konferencyjnych, co skutkuje tym, że wyniki tych przeglądów są niejednoznaczne lub wskazują na ograniczoną skuteczność NIP. Kluczowe badanie fazy 3 dla NIP (*Vivacity-MG3*), na etapie przeprowadzania tych analiz było jeszcze w toku. Jest to ograniczenie w kontekście interpretacji wyników porównujących skuteczność i bezpieczeństwo NIP, ponieważ w momencie tworzenia tych przeglądów, dla NIP było dostępne tylko 1 badanie 2 fazy, *Vivacity-MG*, w którym NIP stosowano w innym schemacie dawkowania niż ostatecznie zarejestrowany przez EMA i stanowiący przedmiot zainteresowania w ramach niniejszej analizy.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na m.in. badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Na tej podstawie stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne na stosunkowo dużej i różnorodnej populacji chorych, jednak w ramach analizy nie odnaleziono dla NIP wyników z badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Nie zidentyfikowano zakończonych, nieopublikowanych badań klinicznych dla terapii NIP+SOC w leczeniu chorych z populacji docelowej. Odnaleziono jednak informację, iż planowane jest rozpoczęcie pierwszego badania typu *head-to-head* mającego na celu porównawczą ocenę 2 blokerów FcRn u dorosłych chorych z gMG – EPIC. Będzie to randomizowane, otwarte badanie fazy 3b, które oceni, czy leczenie NIP zapewnia lepszą kontrolę choroby w porównaniu z efgartigimodem u dorosłych z gMG, którzy nigdy nie otrzymywali blokera FcRn. Będzie ono obejmować również grupę chorych zmieniających leczenie, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu NIP u chorych przechodzących z efgartigimodu na NIP [Muppidi 2025].

Podsumowując, dostępne terapie gMG mają znacznie ograniczoną skuteczność ze względu na wysoce zróżnicowany przebieg tej choroby. Wiążą się również z występowaniem poważnych działań niepożądanych, co, biorąc pod uwagę przewlekły charakter gMG, stanowi duże obciążenie dla wielu chorych. Nipokalimab jest jedynym inhibitorem FcRn, który zapewnia stabilną i trwałą kontrolę choroby dzięki stałemu schematowi podawania. Analiza wyników badania RCT sugeruje klinicznie istotny efekt działania NIP. Dodatkowe analizy potwierdzają zasadność ekstrapolacji wyników dla NIP na nastolatków w wieku ≥ 12 lat. Dane z fazy OLE sugerują trwałą skuteczność nipokalimabu [EMA 2025].

Produkt leczniczy Imaavy® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych z gMG, zwłaszcza chorych MuSK+ oraz chorych poniżej 18 r.ż. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Imaavy® finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego B.157.

17. Załączniki

17.1. Badanie *Vivacity-MG3*

W poniższych rozdziałach przedstawiono dodatkowe wyniki z badania *Vivacity-MG3* (w tym dane dodatkowe dla fazy przedłużonej tego badania).

17.1.1. Wynik w skali MG-ADL i QMG

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej zmiany całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej z imputacją MMRM MAR.

Rysunek 27.

Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – imputacja MMRM MAR z korektą delta w badaniu *Vivacity-MG3*

Nipocalimab vs. Placebo	
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=0 to Δ^* ^a	
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=0	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.71 (0.449)
95% confidence interval on diff.	(-2.59; -0.83)
2-sided p-value	<0.001

Nipocalimab vs. Placebo	
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=0.5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.63 (0.449)
95% confidence interval on diff.	(-2.51; -0.75)
2-sided p-value	<0.001
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=1	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.54 (0.451)
95% confidence interval on diff.	(-2.43; -0.66)
2-sided p-value	0.001
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=1.5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.46 (0.453)
95% confidence interval on diff.	(-2.35; -0.57)
2-sided p-value	0.001
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=2	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.38 (0.457)
95% confidence interval on diff.	(-2.28; -0.48)
2-sided p-value	0.003
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=2.5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.30 (0.461)
95% confidence interval on diff.	(-2.20; -0.39)
2-sided p-value	0.005
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=3	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.22 (0.466)
95% confidence interval on diff.	(-2.13; -0.30)
2-sided p-value	0.009
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=3.5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.13 (0.473)
95% confidence interval on diff.	(-2.06; -0.21)
2-sided p-value	0.016
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=4	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-1.05 (0.480)
95% confidence interval on diff.	(-1.99; -0.11)
2-sided p-value	0.028
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=4.5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-0.97 (0.487)
95% confidence interval on diff.	(-1.93; -0.02)
2-sided p-value	0.046
Placebo-adjustment=0; Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w-adjustment=5	
Diff. of LS means (SE) (Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg q2w minus Placebo) ^b	-0.89 (0.496)
95% confidence interval on diff.	(-1.86; 0.08)
2-sided p-value	0.073

^aΔ* reprezentuje dostosowanie prowadzące do „punktu przełomowego” lub najmniejszej wartości dostosowania delty, przy której wnioski zmieniają się z korzystnych (tj. statystycznie istotnych: dwustronna wartość $p \leq 0,05$ na korzyść NIP) na niekorzystne (brak odrzucenia hipotezy zerowej o braku różnicy dla interwencji)

^b Na podstawie modelu MMRM z grupą leczoną (PLC, NIP), statusem autoprzeciwciał („dodatnie anty-AChR lub anty-MuSK” lub „ujemne anty-AChR i anty-MuSK”), zgodnie z randomizacją, tygodniem, regionem i interakcją grupa leczenia-tydzień oraz wyjściowym wynikiem MG-ADL całkowitym jako kowariata. Różnica międzygrupowa dla średniej zmiany w tygodniach 22., 23. i 24. została oszacowana na podstawie liniowego kontrastu współczynników modelu

Obserwacje po ICE są uznawane za brakujące. Brakujące obserwacje są imputowane metodą regresji MAR MI (N = 500 imputacji). Wartości skorygowane są dodawane do wartości imputowanych w każdej z 500 imputacji

Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

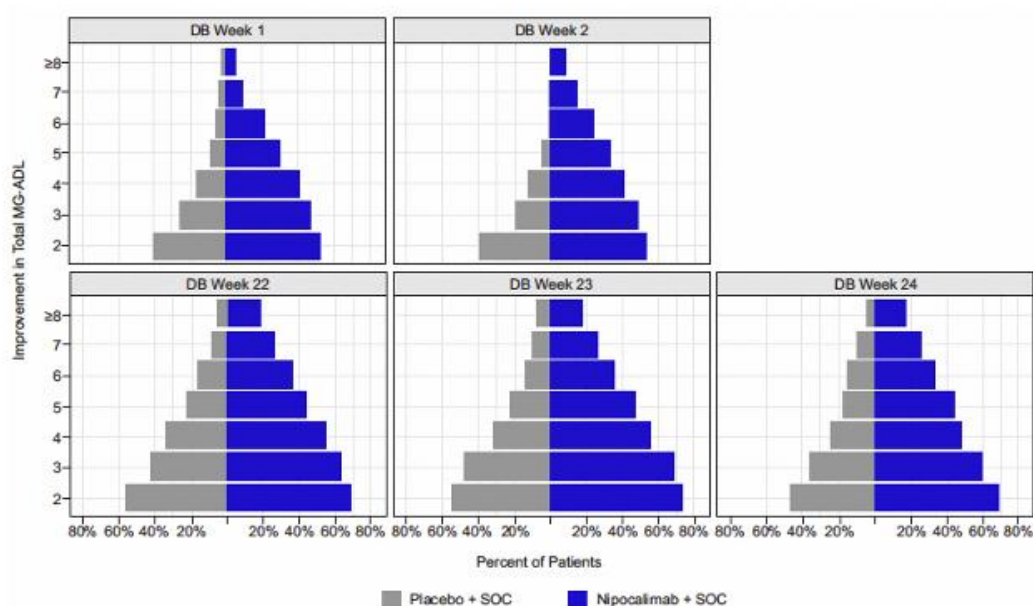
Chorzy leczeni nipocalimabem osiągnęli numerycznie wyższe poziomy poprawy wyniku całkowitego w skali MG-ADL i QMG (do ≥ 8 punktów w skali MG-ADL i do ≥ 9 punktów w skali QMG) w predefiniowanych tygodniach wizyt, w porównaniu z chorymi leczonymi PLC + SOC.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

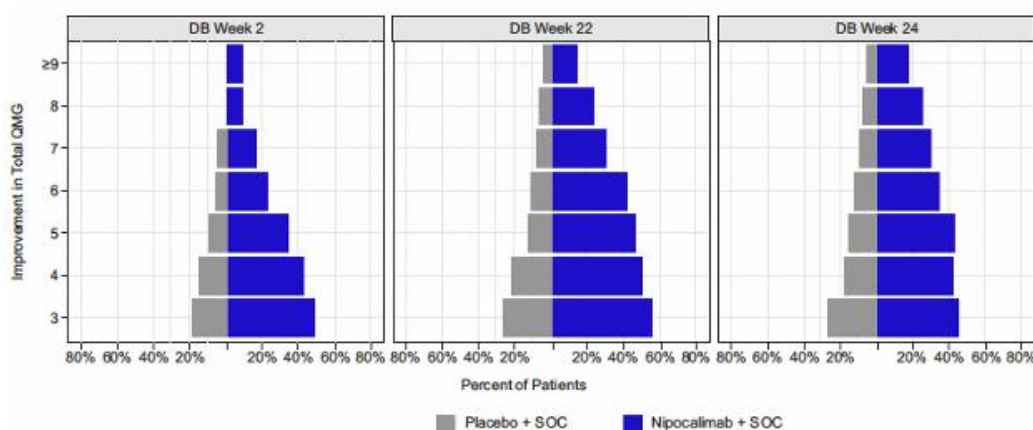
Rysunek 28.

Wskaźniki odpowiedzi dla wyniku całkowitego w skali MG-ADL i QMG w fazie podwójnie zaślepionej*

a. MG-ADL Total Score: Cumulative Distribution of Improvement at Pre-Defined Visit-Weeks



b. Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Total Score: Cumulative Distribution of Improvement at Pre-Defined Visit-Weeks



Skróty: DB – podwójnie zaślepiona próba

*Dane przedstawiono w momentach, w których wykonano ocenę QMG zgodnie z protokołem

Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z poprawą wyniku MG-ADL ≥ 1 pkt od 1. dnia do 24. tygodnia w badaniu *Vivacity-MG3*.

Rysunek 29.

Odsetek chorych z poprawą wyniku MG-ADL ≥ 1 pkt od 1. dnia do 24. tygodnia w badaniu *Vivacity-MG3*

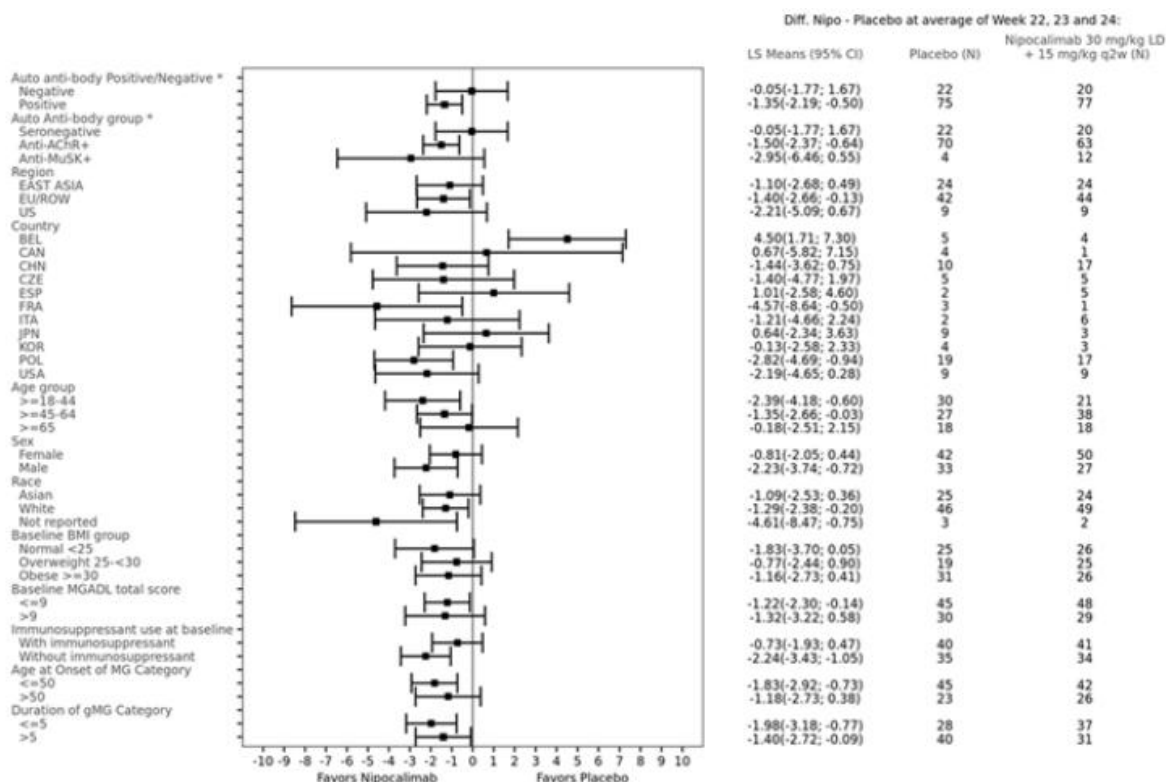
Analysis set: Primary Efficacy	Placebo 76	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg Q2W 77	% Difference between groups(95%CI)
Talking			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	24 (39.3%)	29 (46.8%)	7.4 (-10.0, 24.9)
≥ 2 -point improvement	1 (1.6%)	10 (16.1%)	14.5 (4.8, 24.2)
3-point improvement	0	0	- (-,-)
Chewing			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	32 (52.5%)	39 (62.9%)	10.4 (-6.9, 27.8)
≥ 2 -point improvement	5 (8.2%)	10 (16.1%)	7.9 (-3.5, 19.4)
3-point improvement	0	0	- (-,-)
Swallowing			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	22 (36.1%)	28 (45.2%)	9.1 (-8.2, 26.4)
≥ 2 -point improvement	4 (6.6%)	9 (14.5%)	8.0 (-2.8, 18.7)
3-point improvement	0	0	- (-,-)
Breathing			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	16 (26.2%)	26 (41.9%)	15.7 (-0.8, 32.2)
≥ 2 -point improvement	2 (3.3%)	6 (9.7%)	6.4 (-2.2, 15.0)
3-point improvement	0	0	- (-,-)
Impairment Brush Teeth Comb Hair			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	25 (41.0%)	36 (58.1%)	17.1 (-0.3, 34.5)
≥ 2 -point improvement	9 (14.8%)	17 (27.4%)	12.7 (-1.6, 26.9)
3-point improvement	0	2 (3.2%)	3.2 (-1.2, 7.6)
Impairment Arise From Chair			
DB Week 24			
N	61	62	
	Placebo	Nipocalimab 30 mg/kg LD + 15 mg/kg Q2W	% Difference between groups(95%CI)
≥ 1 -point improvement	19 (31.1%)	34 (54.8%)	23.7 (6.7, 40.7)
≥ 2 -point improvement	7 (11.5%)	7 (11.3%)	-0.2 (-11.4, 11.0)
3-point improvement	0	2 (3.2%)	3.2 (-1.2, 7.6)
Double Vision			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	18 (29.5%)	29 (46.8%)	17.3 (0.4, 34.2)
≥ 2 -point improvement	6 (9.8%)	10 (16.1%)	6.3 (-5.5, 18.1)
3-point improvement	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0.0 (-4.5, 4.4)
Eyelid Droop			
DB Week 24			
N	61	62	
≥ 1 -point improvement	23 (37.7%)	33 (53.2%)	15.5 (-1.9, 32.9)
≥ 2 -point improvement	7 (11.5%)	13 (21.0%)	9.5 (-3.4, 22.4)
3-point improvement	2 (3.3%)	3 (4.8%)	1.6 (-5.4, 8.5)

Źródło: *Vivacity-MG3* (EMA 2025)

Na schematach poniżej przedstawiono wyniki analizy w podgrupach dla średniej zmiany całkowitego wyniku w skali MG-ADL i wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24.

Rysunek 30.

Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – analiza w podgrupach w badaniu Vivacity-MG3



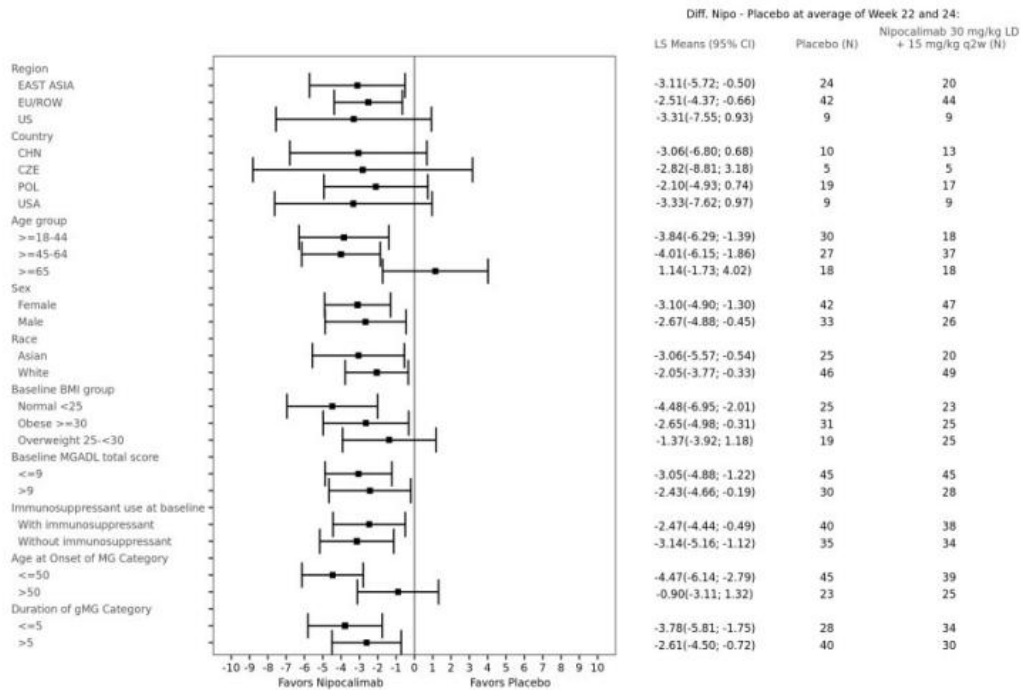
Uwaga: Uwzględniono tylko te podgrupy, w których w każdej grupie interwencyjnej badania uczestniczyło co najmniej 5 chorych.

Uwaga: Liczba osób poddanych leczeniu to osoby, które mają co najmniej jeden niebrakujący wynik zmiany po rozpoczęciu badania.

Źródło: Vivacity-MG3 (EMA 2025)

Rysunek 31.

Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – analiza w podgrupach w badaniu Vivacity-MG3



Źródło: Vivacity-MG3 (EMA 2025)

17.1.2. Stężenie IgG

Na poniższym rysunku przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zmian stężenia podklas IgG względem wartości początkowych w badaniu *Vivacity-MG3*.

Rysunek 32.

Zmiana stężenia subklas IgG względem wartości początkowych w tyg. 24 w badaniu *Vivacity-MG3*

	Nipocalimab + SOC	Placebo + SOC
Immunoglobulin G Subclass 1 (g/L)		
Baseline		
N	79	87
Median	5·610	5·450
IQR	4·370, 6·700	4·480, 6·770
Percent change from baseline at week 24		
N	69	73
Median	-67·48	-1·80
IQR	-72·00, -61·31	-6·35, 7·56
Immunoglobulin G Subclass 2 (g/L)		
Baseline		
N	79	87
Median	3·040	2·720
IQR	1·980, 4·020	1·870, 3·620
Percent change from baseline at week 24		
N	69	73
Median	-69·08	0·47
IQR	-73·91, -62·41	-6·72, 8·87
Immunoglobulin G Subclass 3 (g/L)		
Baseline		
N	79	87
Median	0·240	0·250
IQR	0·190, 0·340	0·160, 0·350
Percent change from baseline at week 24		
N	69	73
Median	-57·14	2·38
IQR	-61·90, -45·00	-9·38, 10·34
Immunoglobulin G Subclass 4 (g/L)		
Baseline		
N	79	87
Median	0·400	0·370
IQR	0·240, 0·610	0·130, 0·700
Percent change from baseline at week 24		
N	69	73
Median	-54·49	-1·84
IQR	-62·50, -45·45	-14·29, 11·63

*N dla wartości zmierzonej to liczba chorych bez brakującej wartości dla wyników badania laboratoryjnego w określonym punkcie czasowym. N dla zmiany w stosunku do wartości początkowej to liczba chorych bez brakującej wartości zarówno w punkcie początkowym, jak i w punkcie czasowym po punkcie początkowym

Źródło: *Vivacity-MG3* (Antozzi 2025)

17.1.3. Stężenie cholesterolu i albuminy

W 24. tygodniu średnia zmiana stężenia całkowitego cholesterolu w stosunku do wartości początkowej w grupie badanej wynosiła 14,40 mg/dl, a w grupie kontrolnej -10,30 mg/dl.

W tygodniu 24. średnia procentowa zmiana stężenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 7,8% dla cholesterolu całkowitego w grupie NIP oraz -4,1% dla cholesterolu całkowitego.

Biorąc pod uwagę jednoczesny wzrost cholesterolu całkowitego i HDL, średni stosunek cholesterolu całkowitego do HDL w grupie nipokalimabu pozostał poniżej 4 przez całą 24.-tygodniową fazę podwójnie zaślepioną i był podobny do wyniku w grupie kontrolnej w 24. tygodniu (w grupie badanej wynik wynosił 3,6 [1,36] a w grupie kontrolnej 3,5 [1,21]).

W grupie badanej zaobserwowano łagodny spadek stężenia albuminy (średnia procentowa zmiana od wartości wyjściowej wynosiła -7,2% dla grupy badanej i -2,1% dla grupy kontrolnej w tygodniu 24.), jednak wszystkie wartości stężenia albuminy pozostały w prawidłowym zakresie referencyjnym.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 60.

Zmiana stężenia cholesterolu, albuminy, ciśnienia krwi – badanie Vivacity-MG

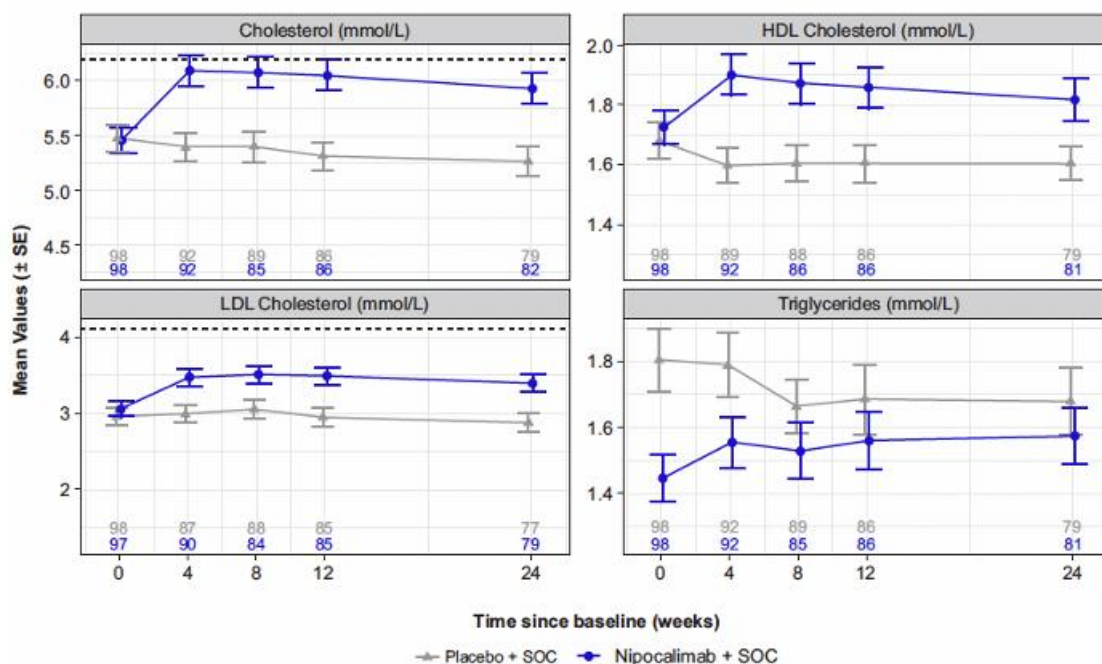
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia cholesterolu względem wartości początkowych [mg/dl]								
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Cholesterol całkowity	24 tyg.	14,40 (35,135)	98	-10,30 (26,687)	98	n/o*	
	Cholesterol HDL		4,52 (13,223)		-2,13 (11,015)			
	Cholesterol LDL		7,46 (28,699)		-4,92 (19,280)			
Zmiana stężenia cholesterolu względem wartości początkowych [%]								
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Cholesterol całkowity	24 tyg.	7,8 (16,86)	98	-4,1 (12,30)	98	n/o*	
	Cholesterol HDL		7,0 (20,87)		-1,6 (13,84)			
	Cholesterol LDL		8,3 (23,12)		-3,0 (18,56)			
Zmiana stężenia albuminy względem wartości początkowych [%]								
Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)	Albumina	24 tyg.	-7,2 (5,37)	98	-2,1 (7,08)	98	n/o*	
Zmiana ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych [mmHg]								
Vivacity-MG3 (ab.konf Katzberg 2025)	Ciśnienie skurczowe	24 tyg.	-4,1 (14,76)	98	-2,2 (12,51)	98	n/o*	

*z uwagi na procedurę testowania hierarchicznego odstąpiono od samodzielnego obliczenia MD z 95% CI oraz określania na tej podstawie IS

U chorych otrzymujących NIP zaobserwowano niewielki wzrost całkowitego cholesterolu, HDL i LDL, jednak w 24. tygodniu leczenia ich poziom obniżył się i ustabilizował się.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 33.
Średnie wartości stężenia lipidów w badaniu Vivacity-MG3



Liczby powyżej osi x wskazują liczbę chorych ocenianych w każdej grupie terapeutycznej (nipokalimab +SOC w kolorze niebieskim; placebo + SOC w kolorze szarym) w odpowiednim punkcie czasowym. Linia odniesienia pozioma dla cholesterolu całkowitego wynosi 6,2 mmol/l (około 240 mg/dl), a dla cholesterolu LDL 4,1 mmol/l (około 160 mg/dl)

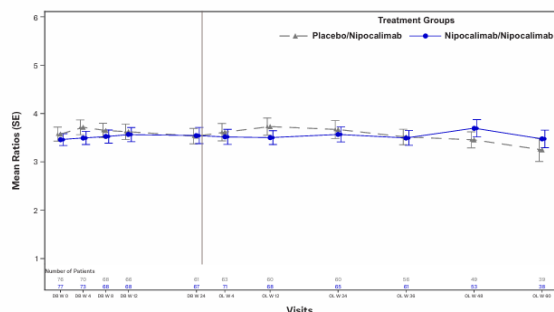
Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Od wartości początkowej do 24. tyg. w fazie podwójnie zaślepionej, współczynniki cholesterolu całkowitego/HDL były stabilne w grupie NIP/NIP. Średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 0. Stosunek ten pozostawał stabilny również w 60. tygodniu fazy OLE (zmiana wynosiła +0,2). Stosunki cholesterolu pozostawały stabilne, ponieważ zaobserwowano podobny procentowy wzrost zarówno HDL, jak i LDL w przypadku terapii NIP.

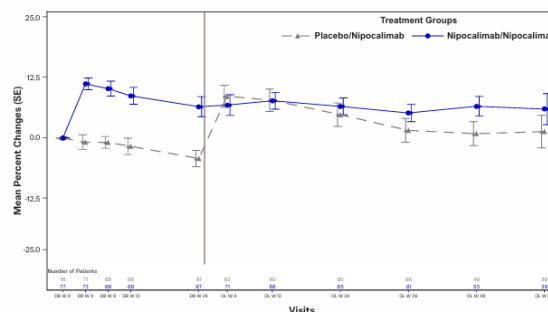
Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 34. Średnie wartości stężenia lipidów w badaniu *Vivacity-MG3 OLE*

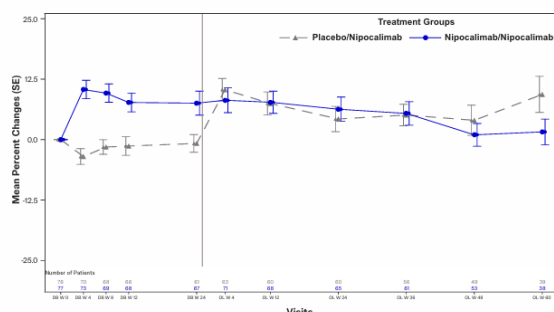
(A) Mean CHOL/HDL Ratios from DB Baseline



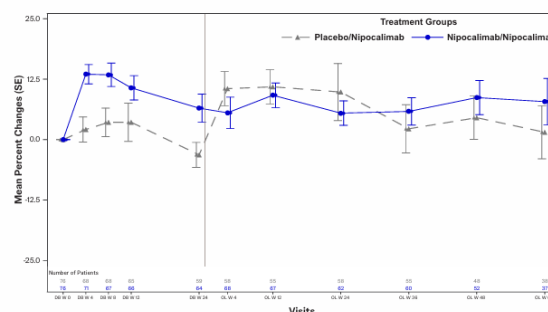
(B) Mean Percent Changes in CHOL (mmol/L) from DB Baseline



(C) Mean Percent Changes in HDL CHOL (mmol/L) from DB Baseline



(D) Mean Percent Changes in LDL CHOL (mmol/L) from DB Baseline



Skróty: CHOL – cholesterol

Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)

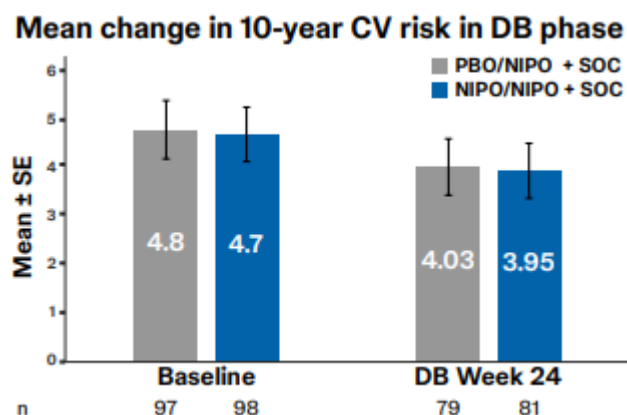
17.1.4. Ryzyko CV – SCORE2

W *ab. konf. Katzberg 2025* wskazano, że w fazie podwójnie zaślepionej (DB) badania *Vivacity-MG3* 10.-letnie skumulowane ryzyko CV pozostało podobne w grupie otrzymującej NIP + SOC i w grupie otrzymującej placebo + SOC po 24. tygodniach ekspozycji.

Trendy obserwowane w obliczonym 10.-letnim ryzyku CV po 24. tygodniach leczenia NIP + SOC w fazie DB utrzymywały się przez okres obserwacji trwający do 72. tygodni w fazie OLE. Średnia (SE) 10-letnia zmiana ryzyka CV po 48. tygodniach ekspozycji (tj. OLE tydzień 24.) wynosiła -0,21 (0,111) a średnia (SE) 10-letnia zmiana ryzyka CV po 72 tygodniach ekspozycji (tj. tydzień 48 OLE) wynosiła -0,28 (0,180).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 35.
Ryzyko CV w badaniu *Vivacity-MG3 OLE*



Źródło: Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Katzberg 2025)

17.1.5. Profil bezpieczeństwa ogółem – dane dodatkowe

Długoterminowe bezpieczeństwo eksperymentalne terapii NIP + SOC zostało ocenione na podstawie wyników uzyskanych w otwartej fazie przedłużonej (OLE) badania *Vivacity-MG3*, przeprowadzonego u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Poniżej przedstawiono wyniki dodatkowe na podstawie abstraktu konferencyjnego *Antozzi 2025*. Dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego medianę (zakres) 62,1 (16; 128) tygodni²⁷. Chorzy którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną mogli zostać włączeni do fazy OLE.

W trakcie fazy OLE nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia niepożądane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym MACE, była zasadniczo podobna w analizowanych grupach.

²⁷ Całkowity czas trwania obserwacji = (data ostatniego kontaktu minus data podania pierwszej dawki badanego leku) + 1

Tabela 61.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie Vivacity-MG3 OLE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC faza DB N=77			PLC + SOC faza DB N=76			NIP+SOC OLE* N=137		
			Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Antozzi 2025)</i>	AE ogółem	60 tyg.**	8,41	287	64	6,98	233	62	5,10	924	124
	Ciężkie AE		0,35	12	5	0,57	19	11	0,28	51	31
	AE prowadzące do zgonu		0,03	1 ^c	1 ^c	0,06	2 ^c	2 ^c	0,02	3 ^{c,d}	3 ^{c,d}
	AE prowadzące do przerwania leczenia ^e		0,18	6	4	0,18	6	6	0,06	11	11
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		0,70	58	33	1,32	44	31	1,20	217	93
	Reakcje związane z infuzją ^f		0,35	12	9	0,51	17	6	0,07	12	7
	Oznaczone MACE, prowadzące do zgonu		0	0	0	0,06	2	2	0,01	2	2
	Oznaczone MACE, nieprowadzące do zgonu		0	0	0	0,03	1	1	0,04	7	1
Badanie	Punkt końcowy	OBS	NIP + SOC faza DB N=98			PLC + SOC faza DB N=98			NIP+SOC OLE N=176		
			Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b	Liczba zdarzeń/ p-Y ^a	Liczba zdarzeń	Liczba chorych ^b
<i>Vivacity-MG3 OLE (ab. konf. Katzberg 2025)</i>	AE ogółem	72 tyg***	8,73	377	82	7,54	326	82	5,59	1331	159
	Ciężkie AE		0,42	18	9	0,60	26	14	0,31	74	46
	AE prowadzące do zgonu		0,02	1	1	0,05	2	2	0,02	4	4

	AE prowadzące do przerwania leczenia ^e		0,16	7	5	0,25	11	7	0,05	13	13
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		1,64	71	42	1,14	61	42	1,39	330	125
	Reakcje związane z infuzją ^f		0,37	16	10	0,62	27	11	0,07	17	10
	Oznaczone MACE, prowadzące do zgonu		0	0	0	0,05	2	2	0,01	3	3
	Oznaczone MACE, nieprowadzące do zgonu		0	0	0	0,02	1	1	0,03	7	1

*Wszyscy chorzy stosujący NIP

**Średni czas obserwacji wynosił odpowiednio 22,92 tyg., 23,13 tyg., 68,96 tyg., a P-Y odpowiednio 33,4; 34,1; 181,1

^a Pacjento-lata (P-Y) są obliczane jako całkowity czas obserwacji w dniach/365,25

^b Uczestnicy z ≥1 AE są przedstawieni

^c Badacz ocenił zgon jako niezwiązany z leczeniem

^d Badacz ocenił zgon jako związany z leczeniem (hemofagocytarna limfohistiocytoza)

^e Trwałe przerwanie leczenia z powodu AE z początkiem w fazie DB lub OLE

^f Wskazane jako reakcja związana z infuzją przez badacza w eCRF i stwierdzono związek ze stosowanym leczeniem

***Średni czas obserwacji wynosił odpowiednio 23 tyg., 23 tyg., 70,53 tyg., a P-Y odpowiednio 43,3; 43,3; 237,9

17.2. Badanie II fazy – *Vivacity-MG*

17.2.1. *Vivacity-MG*

<i>Vivacity-MG (Antozzi 2024)</i>
METODYKA
Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, fazy 2 Numer identyfikacyjny badania: NCT03772587; Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1:1:1:1 do badanych grup. Randomizacja blokowa z permutacją, najpierw stratyfikowaną według typu autoprzeciwciał (anty-AChR vs anty-MuSK), a następnie według początkowego wyniku MG-ADL (≤ 10, > 10) dla chorych z dodatnim wynikiem anty-AChR; Zaślepienie: podwójne; Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze, sponsor i cały pozostały personel ośrodka nie znali przydziału leczenia przez cały czas trwania badania. Wszystkie grupy otrzymywały infuzje (PLC lub NIP) co 2 tyg. w celu zachowania zaślepienia; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 11 (16,2%) z 68 zrandomizowanych chorych: 7 (10,3%) z powodu COVID-19 oraz 4 (5,9%) z innych powodów*; Skala Jadad: 5/5; RoB2: niskie ryzyko błędu; Wyniki dla populacji ITT: tak; Bezpieczeństwo podsumowano opisowo dla populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę nipokalimabu lub placebo; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: Momenta Pharmaceuticals, Inc.; Liczba ośrodków: 38 ośrodków (8 krajów, w tym Polska); Okres obserwacji: 16 tyg. (8 tyg. Leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej, 8 tyg. obserwacji po leczeniu); Analiza statystyczna: analizy MMRM przeprowadzono na podstawie danych obserwacyjnych; nie dokonano imputacji brakujących obserwacji. Podobne analizy przeprowadzono dla drugorzędowych punktów końcowych. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.
POPULACJA
Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 r.ż.; - objawy gMG (obecnie i w wywiadzie); - rozpoznanie potwierdzone dodatnim wynikiem testu serologicznego na obecność autoprzeciwciał (AChR lub MuSK); - niewystarczająca kontrola objawów (definiowana jako wynik QMG ≥ 12 i wynik MG-ADL ≥ 4) pomimo trwającego stabilnego leczenia SOC; - MG klasy II, III lub IVa; - stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie trwania badania i do 30. dni po ostatniej dawce leku badanego. Kryteria wykluczenia: - leczenie ogólnoustrojowymi przeciwciałami biologicznymi w związku z jakąkolwiek współistniejącą chorobą; - leczenie rytuksymabem lub ekulizumabem w czasie 12 mies. przed badaniem przesiewowym; - plazmafereza, terapia immunoabsorpcyjna lub Ig dożylnie w czasie 6 tyg. przed randomizacją; - klinicznie istotne ostre lub przewlekłe zakażenie; - nieusunięty grasiczak lub złośliwy grasiczak w wywiadzie, grasiczektomia w czasie 12 mies. przed badaniem przesiewowym; - wykraczające poza normę stężenie IgG w surowicy (o ile nie były spowodowane przez immunomodulatory), albuminy lub wapnia.

Vivacity-MG (Antozzi 2024)						
Dane demograficzne*						
Parametr		NIP 5 mg/kg Q4W + SOC	NIP 30 mg/kg Q4W + SOC	NIP 60 mg/kg pojedyncza dawka + SOC	NIP 60 mg/kg Q2W + SOC	PLC Q2W + SOC
Liczba chorych		14	13	13	14	14
Mężczyźni, n (%)		8 (57,1)	4 (30,8)	4 (30,8)	9 (64,3)	6 (42,9)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		53,0 (29; 81)	44,0 (24; 74)	47,0 (24; 74)	63,0 (27; 76)	60,5 (25; 83)
Rasa biała, n (%)		12 (85,7)	12 (92,3)	13 (100,0)	14 (100,0)	12 (85,7)
Czas od wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]		8,0 (8,61)	8,4 (7,15)	7,0 (7,90)	6,0 (5,84)	13,2 (9,81)
Początkowy wynik całkowity MG-ADL, średnia (SD)		8,0 (2,75)	8,0 (2,61)	7,9 (2,78)	8,1 (3,25)	7,3 (2,79)
Początkowy wynik całkowity QMG, średnia (SD)		15,9 (2,93)	17,1 (4,23)	16,1 (4,07)	16,9 (2,79)	17,6 (4,20)
Klasa MGFA, n (%)	Ila-IIb	6 (42,9)	3 (23,1)	5 (38,5)	6 (42,9)	5 (35,7)
	IIla-IIIb	8 (57,1)	8 (61,5)	8 (61,5)	8 (57,1)	8 (57,1)
	IVa	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Obecność przeciwciał, n (%)	AChR	13 (92,9)	12 (92,3)	13 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)
	MuSK	1 (7,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)		40 (74,1)/N=54				12 (85,7)
Leczenie wspomagające,n (%)	Ogółem	14 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
	inhibitory acetylocholinoesterazy	49 (90,7)/N=54				12 (85,7)
	glikokortykosteroidy	37 (68,5)/N=54				11 (78,6)
	niesteroidowe leki immunosupresyjne	22 (40,7)/N=54				8 (57,1)
INTERWENCJA*						
Wlewy dożylnie podawano w wyznaczonych dniach: 1., 15., 29., 43. i 57.						
Interwencja badana: NIP 5 mg/kg Q4W, NIP 30 mg/kg Q4W, NIP 60 mg/kg w pojedynczej dawce oraz 60 mg/kg Q2W						
Leczenie wspomagające: kontynuacja stabilnego dawkowania dozwolonej terapii SOC, w tym inhibitorów acetylocholinoesterazy, glikokortykoidów lub niesteroidowych leków immunosupresyjnych przez cały czas trwania badania, chyba że kwestie bezpieczeństwa leczenia wymagały zmiany. Stabilne dawki i schematy stosowania preparatów ziołowych, naturopatycznych, tradycyjnych środków leczniczych i suplementów diety były dozwolone, o ile ich stosowanie było akceptowalne dla badacza. Inhibitory acetylocholinoesterazy miały być wstrzymane na co najmniej 10 godzin przed każdą wizytą w ramach badania, przed przeprowadzeniem oceny skuteczności leczenia;						
Interwencja kontrolna: PLC (5% roztwór dekstrozy w wodzie) Q2W.						
PUNKTY KOŃCOWE						

<i>Vivacity-MG (Antozzi 2024)</i>	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik MG-ADL; - wynik QMG; - zmiana klasyfikacji MGFA; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: inne, niespełniające kryteriów włączenia do analizy zgodnie z <i>Zasadami ekstrakcji (17.2.1)</i>	
KOMENTARZ	
* szczegółowe informacje przedstawiono w publikacji	

17.2.2. Zasady ekstrakcji

- przedstawiono wykresy dla średniej zmiany całkowitego cholesterolu, LDL i HDL oraz zmiany stężenia albuminy, nie ekstrahowano wykresów dla innych punktów końcowych;
- odstąpiono od przedstawienia średniej LSM (SE) dla całkowitego wyniku MG-ADL w 57. dniu, oszacowanej na podstawie analizy MMRM;
- ekstrahowano wyłącznie średnią LSM (SE) oraz różnice w średnich LSM (LSMD) dla porównania NIP vs PLC wraz z p-wartościami;
- z badania *Vivacity-MG* nie ekstrahowano danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki nipokalimabu, w tym stężenia w surowicy całkowitej IgG, podklas IgG (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4) oraz IgA, IgM i IgE;
- z badania *Vivacity-MG* w analizie skuteczności zaprezentowano wyniki dla różnic między analizowanymi grupami, tj. NIP+SOC oraz PLC+SOC, oraz odpowiednie p-wartości raportowane przez autorów publikacji. Odstąpiono od własnych obliczeń z uwagi na przyjęte przez autorów definicje punktów końcowych oraz zastosowaną metodykę statystyczną, obejmującą procedurę testowania hierarchicznego;
- z badania *Vivacity-MG* w ocenie bezpieczeństwa nie analizowano zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością we wszystkich grupach;
- w analizie bezpieczeństwa podstawę do wnioskowania stanowią dane przedstawione jako n (%).

17.2.3. Skuteczność eksperymentalna – badanie *Vivacity-MG*

Skuteczność NIP + SOC względem PLC + SOC została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 2 *Vivacity-MG*, przeprowadzonym u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (gMG).

Okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 16. tyg. i obejmował 8.-tygodniowy okres leczenia oraz 8.-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Wyniki skuteczności przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Antozzi 2024* dla okresu leczenia, tj. 8 tyg.

Należy zaznaczyć, że w badaniu fazy 2 *Vivacity-MG* dawki NIP były niezgodne z dawkowaniem zarejestrowanym. W związku z tym dane te mają charakter poglądowy i uzupełniający oraz nie stanowią podstawy do wnioskowania o skuteczności leku.

W niniejszej części przedstawiono wyniki dla wszystkich analizowanych w badaniu fazy 2 *Vivacity-MG* grup NIP (tj. 5 mg/kg Q4W, 30 mg/kg Q4W, 60 mg/kg w pojedynczym podaniu oraz 60 mg/kg Q2W) oraz grupy kontrolnej PLC Q2W.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była **zmiana całkowitego wyniku MG-ADL od wartości wyjściowej do 8. tyg.**

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały korelację między zmianą całkowitego wyniku MG-ADL a całkowitym obniżeniem stężenia IgG w surowicy w stosunku do wartości początkowej, a także zmianę wyniku w skali QMG oraz MG-QoL 15 od wartości początkowej do 8. tyg.

Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały odsetek chorych z trwałą odpowiedzią (≥ 4 kolejne tyg. z klinicznie istotną poprawą ≥ 2 w skali MG-ADL).

Analizą objęto następujące punkty końcowe:

- wynik MG-ADL;
- wynik QMG;
- zmiana klasyfikacji MGFA;
- jakość życia.

W badaniu *Vivacity-MG* podawanie badanego leku zostało wstrzymane 17.04.2020 r. z powodu pandemii COVID-19. Zbieranie danych było kontynuowane zdalnie lub osobiście. U 14 chorych przeprowadzono zdalne oceny MG-ADL, natomiast oceny QMG nie zostały wykonane podczas tych wizyt, ponieważ nie można ich przeprowadzić zdalnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

17.2.3.1. Wynik MG-ADL

Wyższy wynik MG-ADL wskazuje na większe nasilenie choroby, a redukcja wyniku wskazuje na poprawę.

Zmiana wyniku MG-ADL

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego stwierdzono:

- wyższą średnią zmianę wyniku dla NIP 30 mg/kg Q4W oraz 60 mg/kg Q2W w porównaniu z PLC;
- porównywalną średnią zmianę wyniku dla NIP 5 mg/kg Q4W i PLC;

- niższą średnią zmianę wyniku dla NIP 60 mg/kg w pojedynczym podaniu w porównaniu z PLC.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dodatkowo, jak wskazali autorzy badania dla głównego punktu końcowego skuteczności zaobserwowano istotny statystycznie trend liniowy w porównaniu z PLC, dla grup NIP 5 mg/kg Q4W, NIP 30 mg/kg Q4W oraz 60 mg/kg Q2W, wykazujący dodatnią tendencję dawka-odpowieź, dla zmiany w stosunku do wartości początkowej w dniu 57. w skali MG-ADL ($p=0,03$). Podobna analiza oparta na rangach zmian względem wartości początkowej w dniu 57. również była istotna statystycznie ($p=0,004$).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.

Zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości początkowej – badanie Vivacity-MG[^]

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		LSMD (95% CI)*	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL w tyg.8.	NIP 5 mg/kg Q4W	8 tyg.	-2,4 (0,9)	14	-2,4 (0,9)	14	-0,0 (-2,1; 2,1)	NIE $p=0,99$
		NIP 30 mg/kg Q4W		-3,7 (0,9)	13			-1,3 (-3,5; 0,9)	NIE $p=0,24$
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		-1,4 (1,0)	13			1,0 (-1,2; 3,1)	NIE $p=0,36$
		NIP 60 mg/kg Q2W		-3,7 (0,9)	14			-1,3 (-3,4; 0,8)	NIE $p=0,22$

[^]Średnie wartości LSM, CI i wartości p pochodzą z modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM), w 8. tyg., gdzie grupą leczenia, wizytą, interakcją grupy leczenia z wizytą i typem autoprzeciwciała jako efektami stałymi oraz wynikiem wyjściowym jako zmienną towarzyszącą. Zastosowano strukturę kowariancji symetrii złożonej

*Według informacji przedstawionej przez autorów badania

Kontrola choroby w skali MG-ADL

Kontrolę choroby oceniono na podstawie odsetka chorych z trwałą odpowiedzią definiowaną jako ≥ 2 -punktowa poprawa całkowitego wyniku MG-ADL w czasie ≥ 4 kolejnych tygodni. Oceniono również odsetek chorych, u których trwała odpowiedź wystąpiła szybko, tj. do 17. dnia od rozpoczęcia leczenia.

Trwałą odpowiedź obserwowano u 42,9%-64,3% chorych w grupach NIP oraz u 14,3% chorych w grupie kontrolnej. W przypadku częstości występowania trwałej odpowiedzi

raportowano statystycznie istotną różnicę na korzyść NIP w porównaniu z PLC w przypadku pojedynczej dawki NIP 60 mg/kg oraz 60 mg/kg Q2W. Dla pozostałych grup NIP różnica względem PLC nie była istotna statystycznie.

Odsetek chorych, u których trwała odpowiedź nastąpiła w czasie ≤ 17 dni (szybka i trwała odpowiedź), wynosił od 42,9% do 46,2% w grupach otrzymujących NIP w porównaniu z 14,3% w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.

Częstość występowania kontroli choroby wg skali MG-ADL – badanie *Vivacity-MG*

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		Różnica między grupami (95% CI) [%]	IS*
				n (%)	N	n (%)	N		
<i>Vivacity-MG</i> (Antozzi 2024)	Trwała odpowiedź tj. zmiana o ≥ 2 pkt w średniej łącznej punktacji w skali MG-ADL w 4 kolejnych tyg. względem wartości początkowej	NIP 5 mg/kg Q4W	8 tyg.	6 (42,9)	14	2 (14,3)	14	b/d	NIE p=0,209
		NIP 30 mg/kg Q4W		6 (46,2)	13			b/d	NIE p=0,103
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		7 (53,8)	13			b/d	TAK p=0,046
		NIP 60 mg/kg Q2W		9 (64,3)	14			b/d	TAK p=0,018
<i>Vivacity-MG</i> (Antozzi 2024)	Szybki początek trwałej odpowiedzi, tj. trwała odpowiedź w czasie 17 dni	NIP 5 mg/kg Q4W	8 tyg.	6 (42,9)	14	2 (14,3)	14	b/d	NIE p=0,209
		NIP 30 mg/kg Q4W		5 (38,5)	13			b/d	NIE p=0,209
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		6 (46,2)	13			b/d	NIE p=0,103
		NIP 60 mg/kg Q2W		6 (42,9)	14			b/d	NIE p=0,209

*Według informacji przedstawionej przez autorów badania. Porównania odsetka chorych z trwałą odpowiedzią analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera

17.2.3.2. Wynik QMG

Wyższy wynik QMG wskazuje na większe nasilenie choroby, a redukcja wyniku wskazuje na poprawę.

Analiza wykazała zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych skalą QMG w czasie we wszystkich grupach terapeutycznych. Najwyższą średnią redukcję wyniku w porównaniu z wartością początkową obserwowano w grupie NIP 60 mg/kg Q2W, a najniższą w grupie NIP

60 mg/kg w pojedynczym podaniu (zmiana wyniku w zakresie od -1,3 do -5,2). W grupie PLC średni wynik QMG uległ redukcji o 3,4 punktów. Różnice między grupami NIP + SOC a PLC + SOC nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 64.

Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości początkowej – badanie Vivacity-MG[^]

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		LSMD (95% CI)*	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym QMG w 8. tyg.	NIP 5 mg/kg Q4W	8 tyg.	-3,5 (1,1)	14	-3,4 (1,2)	14	-0,1 (-3,1; 2,9)	NIE p=0,93
		NIP 30 mg/kg Q4W		-3,9 (1,2)	13			-0,5 (-3,6; 2,6)	NIE p=0,73
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		-1,3 (1,2)	13			2,1 (-1,0; 5,2)	NIE p=0,18
		NIP 60 mg/kg Q2W		-5,2 (1,1)	14			-1,8 (-4,8; 1,2)	NIE p=0,23

[^]Średnie wartości LS, CI i wartości p pochodzą z modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM), w 8. tyg., gdzie grupą leczenia, wizytą, interakcją grupy leczenia z wizytą i typem autoprzeciwciał jako efektami stałymi oraz wynikiem wyjściowym jako zmienną towarzyszącą. Zastosowano strukturę kowariancji symetrii złożonej.

*Według informacji przedstawionej przez autorów badania

17.2.3.3. Jakość życia

Kwestionariusz jakości życia związanej ze zdrowiem w miastении (MG-QoL15r) to narzędzie samooceny, wypełniane przez chorego, służące do pomiaru jakości życia specyficznie związanej z miastenią. Zawiera 15 domen, oceniających doświadczenia chorych związane z chorobą w 3-punktowej skali (0= wcale; 1= w pewnym stopniu; 2= w dużym stopniu). Wynik całkowity oblicza się poprzez zsumowanie wyników 15 domen i może wynosić od 0 do 30 punktów.

Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem, a redukcja wyniku wskazuje na poprawę.

MG-QoL-15r

Analiza wykazała zmniejszenie wyników ocenianych skalą MG QoL 15r w czasie we wszystkich grupach terapeutycznych. Najwyższą średnią redukcję wyniku w porównaniu z wartością początkową obserwowano w grupie NIP 30 mg/kg Q4W, a najniższą w grupie NIP

60 mg/kg w pojedynczym podaniu (zmiana wyniku w zakresie od -1,3 do -6,9). W grupie PLC średni wynik QMG uległ redukcji o 1,9 punktów. Znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej raportowano wyłącznie dla porównania NIP 30 mg/kg Q4W + SOC vs PLC + SOC.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 65.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza MG-QoL-15r w stosunku do wartości początkowej – badanie Vivacity-MG

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		LSMD (95% CI)*	IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Zmiana wyniku kwestionariusza MG-QoL-15r względem wartości początkowej	NIP 5 mg/kg Q4W	8 tyg.	-2,1 (1,3)	14	-1,9 (1,4)	14	-0,2 (-3,7; 3,2)	NIE p=0,90
		NIP 30 mg/kg Q4W		-6,9 (1,4)	13			-5,1 (-8,6; -1,5)	TAK p=0,005
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		-1,3 (1,4)	13			0,6 (-3,0; 4,1)	NIE p=0,754
		NIP 60 mg/kg Q2W		-4,0 (1,3)	14			-2,2 (-5,6; 1,3)	NIE p=0,21

^Średnie wartości LS, CI i wartości p pochodzą z modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM), w 8. tyg., gdzie grupą leczenia, wizytą, interakcją grupy leczenia z wizytą i typem autoprzeciwciała jako efektami stałymi oraz wynikiem wyjściowym jako zmienną towarzyszącą. Zastosowano strukturę kowariancji symetrii złożonej.

*Według informacji przedstawionej przez autorów badania

17.2.3.4. Zmiana klasyfikacji MGFA

Status wg klasyfikacji MGFA w 8. tyg. u większości chorych uległ przesunięciu do niższej klasy w porównaniu z wartością początkową (np. z Klasy III do Klasy II: 21,4%-53,8% we wszystkich grupach NIP i 42,9% w grupie PLC) lub pozostał niezmieniony (23,1%-64,3% we wszystkich grupach NIP i 42,9% w grupie PLC). U 2 chorych (po jednym w grupie NIP 30 mg/kg Q4W i NIP 60 mg/kg Q2W) nastąpiło pogorszenie MG, tj. przesunięcie do wyższej klasy MGFA. Rozkład chorych w poszczególnych kategoriach (przesunięcie w dół, brak zmian, przesunięcie w górę) nie różnił się statystycznie istotnie między żadną z grup NIP w porównaniu z grupą placebo ($p \geq 0,22$).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 36.
Częstość zmiany klasyfikacji klinicznej MGFA na podstawie stanu po leczeniu względem wartości początkowej do 8. tyg. – badanie *Vivacity-MG*

MGFA at day 57	Placebo Q2W (n=14)	Nipocalimab			
		5 mg/kg Q4W (n=14)	30 mg/kg Q4W (n=13)	60 mg/kg Single Dose (n=13)	60 mg/kg Q2W (n=14)
Number of patients with data at day 57, n (%)	12 (85.7)	12 (85.7)	11 (84.6)	12 (92.3)	12 (85.7)
MGFA clinical classification status					
Improved	6 (42.9)	3 (21.4)	7 (53.8)	4 (30.8)	7 (50.0)
Same	6 (42.9)	9 (64.3)	3 (23.1)	8 (61.5)	4 (28.6)
Worsened	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.1)
p-value*		0.22	0.38	0.42	0.49

*p-wartości oszacowano w oparciu o test Cochran-Mantel-Haenszela porównując każdą grupę aktywną z grupą PLC

Źródło: *Vivacity-MG* (Antozzi 2024)

17.2.4. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie *Vivacity-MG*

Bezpieczeństwo NIP + SOC względem PLC + SOC zostało ocenione na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 2 *Vivacity-MG*, przeprowadzonym u dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (gMG).

Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Antozzi 2024*. Okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 16 tyg. i obejmował 8.-tygodniowy okres leczenia oraz 8.-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Należy zaznaczyć, że w badaniu fazy 2 *Vivacity-MG* dawki NIP były niezgodne z dawkowaniem zarejestrowanym. W związku z tym dane te mają charakter poglądowy i uzupełniający oraz nie stanowią podstawy do wnioskowania o bezpieczeństwie leku.

W niniejszej części przedstawiono wyniki dla wszystkich analizowanych w badaniu fazy 2 *Vivacity-MG* grup NIP (tj. 5 mg/kg Q4W, 30 mg/kg Q4W, 60 mg/kg w pojedynczym podaniu oraz 60 mg/kg Q2W) oraz grupy kontrolnej PLC Q2W.

Analizą objęto następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- AESI;

- TEAE;
- stężenie cholesterolu i albuminy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

17.2.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Ogólna częstość występowania TEAE była podobna w grupie otrzymującej NIP ogółem i grupie otrzymującej placebo (83,3% vs 78,6%). W 16.-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnych TEAE prowadzących do zgonu. Ciężkie TEAE zgłaszano częściej w grupie kontrolnej (1,9% vs 14,3%), przy czym wszystkie zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem. W grupie PLC 14,3% chorych przerwało leczenie z powodu TEAE, podczas gdy żaden chory leczony NIP nie przerwał leczenia z powodu TEAE. Wszystkie TEAE występujące u chorych otrzymujących NIP były łagodne lub umiarkowane (stopień 1. lub 2).

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść NIP raportowano w przypadku TEAE ≥ 3 . stopnia CTCAE (0% w grupie NIP ogółem +SOC vs 28,6% w grupie PLC+SOC), natomiast na korzyść grupy kontrolnej w przypadku TEAE związane z leczeniem (38,9% w grupie NIP ogółem +SOC vs 7,1% w grupie PLC+SOC).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie *Vivacity-MG*

Badanie	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE ogółem										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	NIP ogółem	16 tyg.	45 (83,3)	54	11 (78,6)	14	1,36 (0,32; 5,89)	0,05 (-0,19; 0,28)	n/d	NIE
	NIP 5 mg/kg Q4W		12 (85,7)	14			1,64 (0,23; 11,70)	0,07 (-0,21; 0,35)	n/d	NIE
	NIP 30 mg/kg Q4W		9 (69,2)	13			0,61 (0,11; 3,49)	-0,09 (-0,42; 0,24)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		12 (92,3)	13			3,27 (0,29; 36,31)	0,14 (-0,12; 0,40)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg Q2W		12 (85,7)	14			1,64 (0,23; 11,70)	0,07 (-0,21; 0,35)	n/d	NIE
TEAE związane z leczeniem										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	NIP ogółem	16 tyg.	21 (38,9)	54	1 (7,1)	14	8,27 (1,01; 67,98)	0,32 (0,13; 0,50)	NNH= 3 (2; 7)	TAK
	NIP 5 mg/kg Q4W		5 (35,7)	14			7,22 (0,72; 72,70)	0,29 (0,001; 0,57)	NNH= 3 (1; 1 000)	TAK
	NIP 30 mg/kg Q4W		3 (23,1)	13			3,90 (0,35; 43,36)	0,16 (-0,11; 0,43)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		6 (46,2)	13			11,14 (1,11; 112,01)	0,39 (0,09; 0,69)	NNH= 2 (1; 11)	TAK
	NIP 60 mg/kg Q2W		7 (50,0)	14			13,00 (1,32; 128,11)	0,43 (0,13; 0,72)	NNH= 2 (1; 7)	TAK
TEAE ≥3. stopnia CTCAE										

Badanie	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	NIP ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	54	4 (28,6)	14	0,01 (0,001; 0,07)	-0,29 (-0,52; -0,05)	NNT=4 (2; 20)	TAK
	NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			0,11 (0,01; 0,84)	-0,29 (-0,53; -0,04)	NNT= 4 (2; 25)	TAK
	NIP 30 mg/kg Q4W		0 (0,0)	13			0,11 (0,01; 0,91)	-0,29 (-0,54; -0,03)	NNT= 4 (2; 34)	TAK
	NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		0 (0,0)	13			0,11 (0,01; 0,91)	-0,29 (-0,54; -0,03)	NNT= 4 (2; 34)	TAK
	NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			0,11 (0,01; 0,84)	-0,29 (-0,53; -0,04)	NNT= 4 (2; 25)	TAK
TEAE prowadzące do przerwania leczenia										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	NIP ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	54	2 (14,3)*	14	0,01 (0,0002; 0,23)	-0,14 (-0,33; 0,05)	n/d	NIE
	NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			0,13 (0,01; 2,11)	-0,14 (-0,35; 0,07)	n/d	NIE
	NIP 30 mg/kg Q4W		0 (0,0)	13			0,13 (0,01; 2,28)	-0,14 (-0,36; 0,07)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		0 (0,0)	13			0,13 (0,01; 2,28)	-0,14 (-0,36; 0,07)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			0,13 (0,01; 2,11)	-0,14 (-0,35; 0,07)	n/d	NIE
Ciężkie TEAE**										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	NIP ogółem	16 tyg.	1 (1,9)	54	2 (14,3)	14	0,11 (0,01; 1,35)	-0,12 (-0,31; 0,06)	n/d	NIE
	NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			0,13 (0,01; 2,11)	-0,14 (-0,35; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			0,50 (0,04; 6,28)	-0,07 (-0,30; 0,17)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		0 (0,0)	13			0,13 (0,01; 2,28)	-0,14 (-0,36; 0,07)	n/d	NIE
	NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			0,13 (0,01; 2,11)	-0,14 (-0,35; 0,07)	n/d	NIE

*nieciężkie TEAE stopnia 3.: zaostrzenie miastonii i ciężkie TEAE stopnia 3.: pogorszenie MG. Oba wymagały zastosowania leczenia ratunkowego

**u 1 chorego z grupy NIP ból mięśniowo-szkieletowy 1. stopnia, nasilenie bólu barku po operacji pierścienia rotatorów przed badaniem oraz u 2 chorych z grupy PLC udar niedokrwienny 3. stopnia i nasilenie gMG 3. stopnia. Wszystkie 3 zdarzenia zostały uznane przez badacza za niezwiązane z leczeniem

17.2.4.2. AESI

W badaniu w ramach AESI oceniano częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Odsetek zakażeń w grupie NIP ogółem był porównywalny z odsetkiem w grupie kontrolnej (33,3% vs 21,4%). Nie zgłoszono żadnych AESI stopnia 3. i 4.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Częstość zgłaszania AESI – badanie Vivacity-MG

Badanie	Punkt końcowy		Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
AESI ogółem											
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		NIP ogółem	16 tyg.	18 (33,3)	54	3 (21,4)	14	1,83 (0,45; 7,41)	0,12 (-0,13; 0,37)	NIE
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Stopnia 1.	NIP ogółem	16 tyg.	10 (18,5)	54	2 (14,3)	14	1,36 (0,26; 7,08)	0,04 (-0,17; 0,25)	NIE
			NIP 5 mg/kg Q4W		2 (14,3)	14			1,00 (0,12; 8,31)	0,00 (-0,26; 0,26)	NIE
			NIP 30 mg/kg Q4W		2 (15,4)	13			1,09 (0,13; 9,12)	0,01 (-0,26; 0,28)	NIE
			NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		3 (23,1)	13			1,80 (0,25; 12,99)	0,09 (-0,21; 0,38)	NIE
			NIP 60 mg/kg Q2W		3 (21,4)	14			1,64 (0,23; 11,70)	0,07 (-0,21; 0,35)	NIE
		Stopnia 2.	NIP ogółem	16 tyg.	8 (14,8)	54	1 (7,1)	14	2,26 (0,26; 19,76)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE
			NIP 5 mg/kg Q4W		3 (21,4)	14			3,55 (0,32; 39,14)	0,14 (-0,11; 0,40)	NIE
			NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			1,08 (0,06; 19,31)	0,01 (-0,19; 0,20)	NIE
			NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			2,36 (0,19; 29,71)	0,08 (-0,16; 0,32)	NIE
			NIP 60 mg/kg Q2W		2 (14,3)	14			2,17 (0,17; 27,08)	0,07 (-0,16; 0,30)	NIE

17.2.4.3. TEAE

Najczęstsze TEAE w u chorych otrzymujących NIP ogółem to biegunka, ból głowy i zapalenie nosogardła. W grupie kontrolnej u pojedynczych chorych zgłoszono ból głowy i biegunkę. Różnice między grupami NIP a grupą kontrolną nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Najczęściej zgłaszane TEAE – badanie *Vivacity-MG*

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Zapalenie nosogardła	NIP ogółem	16 tyg.	6 (11,1)	54	0 (0,0)	14	3,90 (0,50; 3,51)	0,11 (-0,01; 0,24)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		1 (7,1)	14			7,39 (0,15; 372,38)	0,07 (-0,11; 0,25)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			8,67 (0,51; 146,74)	0,15 (-0,07; 0,37)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		2 (14,3)	14			7,98 (0,47; 134,50)	0,14 (-0,07; 0,35)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Ból głowy	NIP ogółem	16 tyg.	6 (11,1)	54	1 (7,1)	14	1,63 (0,18; 14,72)	0,04 (-0,12; 0,20)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		2 (14,3)	14			2,17 (0,17; 27,08)	0,07 (-0,16; 0,30)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			1,08 (0,06; 19,31)	0,01 (-0,19; 0,20)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			2,36 (0,19; 29,71)	0,08 (-0,16; 0,32)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		1 (7,1)	14			1,00 (0,06; 17,75)	0,00 (-0,19; 0,19)	NIE
	Zawroty głowy	NIP ogółem	16 tyg.	3 (5,6)	54	0 (0,0)	14	3,66 (0,21; 62,76)	0,06 (-0,06; 0,17)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			8,67 (0,51; 146,74)	0,15 (-0,07; 0,37)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Nadciśnienie	NIP ogółem	16 tyg.	3 (5,6)	54	0 (0,0)	14	3,66 (0,21; 62,76)	0,06 (-0,06; 0,17)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		2 (14,3)	14			7,98 (0,47; 134,50)	0,14 (-0,07; 0,35)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		0 (0,0)	13			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Biegunka	NIP ogółem	16 tyg.	6 (11,1)	54	1 (7,1)	14	1,63 (0,18; 14,72)	0,04 (-0,12; 0,20)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		1 (7,1)	14			1,00 (0,06; 17,75)	0,00 (-0,19; 0,19)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			1,08 (0,06; 19,31)	0,01 (-0,19; 0,20)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			2,36 (0,19; 29,71)	0,08 (-0,16; 0,32)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		2 (14,3)	14			2,17 (0,17; 27,08)	0,07 (-0,16; 0,30)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Wysypka	NIP ogółem	16 tyg.	4 (7,4)	54	0 (0,0)	14	3,74 (0,31; 44,62)	0,07 (-0,04; 0,19)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		1 (7,1)	14			7,39 (0,15; 372,38)	0,07 (-0,11; 0,25)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		0 (0,0)	13			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		0 (0,0)	13			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		3 (21,4)	14			8,67 (0,83; 91,10)	0,21 (-0,02; 0,45)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Ból pleców	NIP ogółem	16 tyg.	3 (5,6)	54	0 (0,0)	14	3,66 (0,21; 62,76)	0,06 (-0,06; 0,17)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		1 (7,1)	14			7,39 (0,15; 372,38)	0,07 (-0,11; 0,25)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa (dawka NIP)	OBS	NIP + SOC		PLC + SOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		NIP 30 mg/kg Q4W		0 (0,0)	13			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		1 (7,1)	14			7,39 (0,15; 372,38)	0,07 (-0,11; 0,25)	NIE
	Ból mięśniowo-szkieletowy	NIP ogółem	16 tyg.	3 (5,6)	54	0 (0,0)	14	3,66 (0,21; 62,76)	0,06 (-0,06; 0,17)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		2 (15,4)	13			8,67 (0,51; 146,74)	0,15 (-0,07; 0,37)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Vivacity-MG (Antozzi 2024)	Obrzęk obwodowy	NIP ogółem	16 tyg.	3 (5,6)	54	0 (0,0)	14	3,66 (0,21; 62,76)	0,06 (-0,06; 0,17)	NIE
		NIP 5 mg/kg Q4W		0 (0,0)	14			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 30 mg/kg Q4W		0 (0,0)	13			n/o	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
		NIP 60 mg/kg pojedyncze podanie		1 (7,7)	13			7,98 (0,16; 403,24)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE
		NIP 60 mg/kg Q2W		2 (14,3)	14			7,98 (0,47; 134,50)	0,14 (-0,07; 0,35)	NIE

Skróty: n/o – niemożliwe do obliczenia

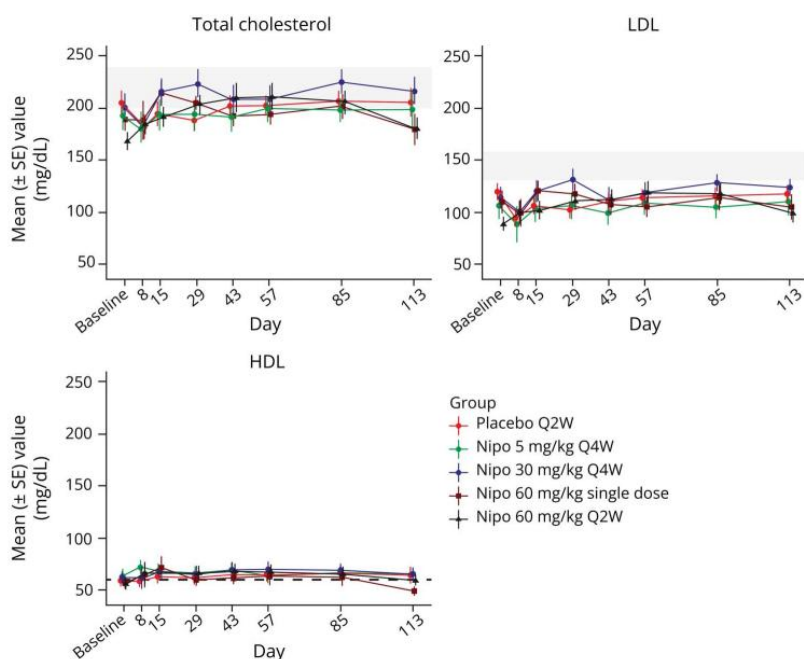
17.2.4.4. Stężenie cholesterolu i albuminy

Zaobserwowano łagodne, zależne od dawki i odwracalne podwyższenie stężenia LDL i HDL. Ze względu na wzrost stężenia HDL, maksymalny średni procentowy wzrost stosunku całkowitego cholesterolu do HDL wyniósł <5% we wszystkich grupach NIP. Średnie wartości dla wszystkich grup nie przekroczyły wartości podanych w wytycznych bezpieczeństwa Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej. W badaniu nie zgłoszono żadnej klinicznie istotnej zmiany stężenia cholesterolu.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 37.

Średnie stężenie całkowitego cholesterolu, LDL i HDL – badanie Vivacity-MG

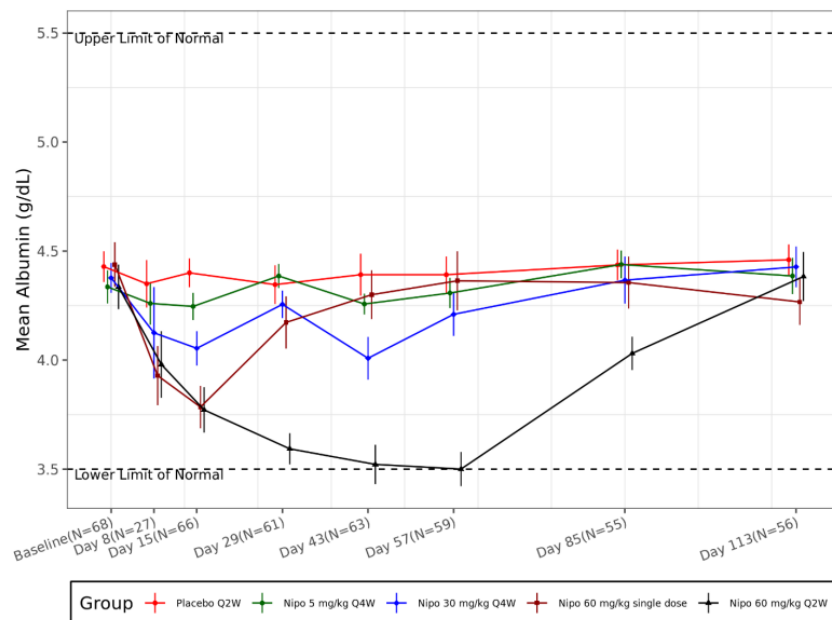


Źródło: Vivacity-MG (Antozzi 2024)

W grupach NIP obserwowano łagodne, zależne od dawki, zmniejszenie średniego stężenia albumin w surowicy w stosunku do wartości początkowej. Średnie stężenie albumin w surowicy utrzymywało się w granicach normy 3,5-5,5 g/dl przez cały okres leczenia i obserwacji dla wszystkich badanych grup.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 38.
Średnie stężenie albuminy – badanie Vivacity-MG



Źródło: Vivacity-MG (Antozzi 2024)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

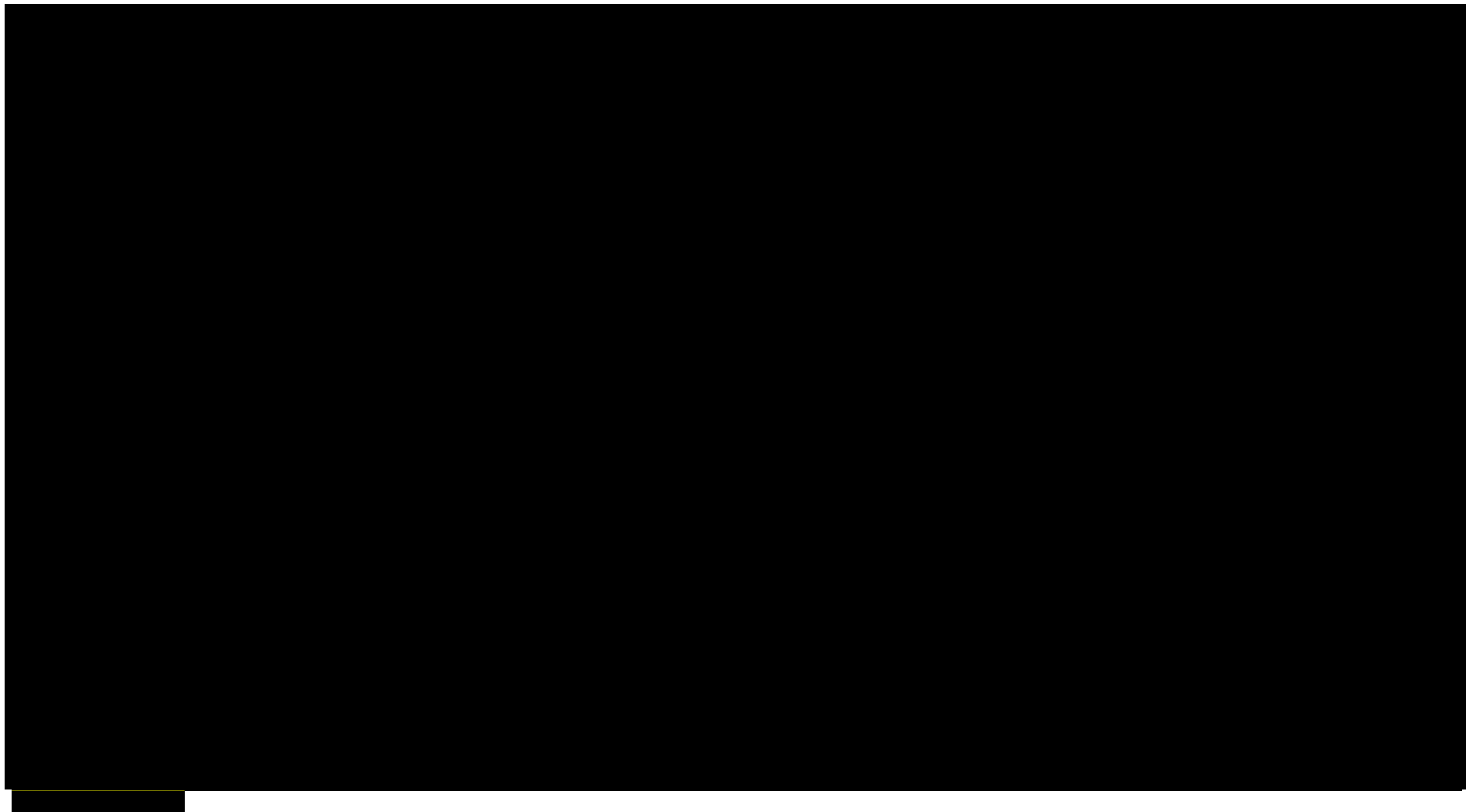
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



17.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 74.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("myasthenia gravis" OR "gMG" OR "erb goldflam disease" OR "generalized myasthenia gravis" OR "myasthenia gravis, generalized")	24 145
Interwencja	2	(nipocalimab OR Imaavy OR "jnj 80202135" OR "jnj80202135" OR "m 281" OR "m281")	103
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	28
Metodyka	4	(addresses[Publication Type] OR bibliography[Publication Type] OR biography[Publication Type] OR "case report"[Publication Type] OR comment[Publication Type] OR consensus[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR guideline[Publication Type] OR "in vitro"[Publication Type] OR interview[Publication Type] OR lectures[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR monograph[Publication Type] OR news[Publication Type] OR "newspaper article"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type])	2 901 142
	5	(animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms])	5 448 282
	6	#4 OR #5	8 256 674
Ostateczny wynik	7	#3 NOT #6	24

Data wyszukiwania: 4.05.2026 r.

Tabela 75.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("myasthenia gravis" OR "gMG" OR "erb goldflam disease" OR "generalized myasthenia gravis" OR "myasthenia gravis, generalized"):ab,ti,kw	27 947
Interwencja	2	(nipocalimab OR Imaavy OR "jnj 80202135" OR "jnj80202135" OR "m 281" OR "m281"):ab,ti,kw,tn	262
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	111
Metodyka	4	addresses:it OR bibliography:it OR biography:it OR comment:it OR congresses:it OR consensus:it OR editorial:it OR guideline:it OR 'in vitro':it OR interview:it OR lectures:it OR letter:it OR monograph:it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'practice guideline':it	2 286 777
	5	[animals]/lim NOT [humans]/lim	6 902 766
	6	#4 OR #5	9 141 422
Ostateczny wynik	7	#3 NOT #6	108

	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	79
--	---	--	----

Data wyszukiwania: 4.05.2026 r.

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("myasthenia gravis" OR "gMG" OR "erb goldflam disease" OR "generalized myasthenia gravis" OR "myasthenia gravis, generalized")	1 352
Interwencja	2	(nipocalimab OR Imaavy OR "jnj 80202135" OR "jnj80202135" OR "m 281" OR "m281")	145
Ostateczny wynik	3	#1 AND #2	64

Data wyszukiwania: 4.05.2026 r.

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (62), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 2, Cochrane answers 0

17.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 77.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	nipocalimab	13
	Imaavy	8
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(nipocalimab OR Imaavy)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(nipocalimab OR Imaavy)	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	nipocalimab	9
	Imaavy	8
FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard	(nipocalimab OR Imaavy)	3

Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov	(nipocalimab OR Imaavy)	21
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/	(nipocalimab OR Imaavy)	10
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobków Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl	nipokalimab	0
	Imaavy	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 4.05.2026 r.

17.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Opis badania wtórnego *Smith 2025* przedstawiono osobno w rozdziale 17.8.

Tabela 78.
Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Jacob 2026, Gilhus 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Bazy: Embase, Medline, Medline In- Process i Epub Ahead of Print, CENTRAL, Cochrane dla przeglądów systematycznych (do 3 sierpnia 2023 r.). Przeprowadzono też przeszukiwanie dostępnych materiałów konferencyjnych, stron agencji HTA i innych źródeł.	Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego była identyfikacja odpowiednich badań randomizowanych dotyczących chorych z gMG, które następnie będą mogły być wykorzystane w ramach porównania pośredniego. Celem ITC była ocena porównawcza NIP w zakresie kontroli choroby w czasie względem terapii z zastosowaniem efgartigimodu i rozanoliksyzumabu w leczeniu gMG.	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 47 badań. Następnie w ramach oceny wykonalności ITC uwzględniono 15 badań randomizowanych. Badania oceniono poprzez porównanie ich metodyki, populacji i charakterystyki wyników. W wyniku oceny wykonalności ITC zidentyfikowano kilka przeszkód w przeprowadzaniu wiarygodnych porównań, w tym nierównowagę w obrębie badań pod względem charakterystyki chorych, małą liczebność prób oraz różnice między badaniami w zakresie potencjalnych czynników modyfikujących efekt leczenia. Odnotowano również heterogeniczność w zakresie metod podania placebo i terapii podstawowych oraz różnice między badaniami w zakresie odpowiedzi na placebo w odniesieniu do kluczowych wyników. <u>Stwierdzono, iż konieczne jest zastosowanie wielu metod ITC, wraz ze staranną oceną leżących u ich podstaw założeń i ograniczeń, aby ograniczyć błąd systematyczny i zapewnić decydentom dostęp do solidnych porównawczych dowodów dotyczących szacunków skuteczności leczenia.</u> W ramach porównania pośredniego uwzględniono 3 badania: • VIVACITY-MG3 (dla NIP), • ADAPT (dla EFG), • MycarinG (dla ROZ 7 mg/kg i 10 mg/kg). Zarówno porównanie typu Buchera, jak i analiza MAIC, wskazują, iż nipokalimab charakteryzował się porównywalną zmianą wyniku MG-ADL względem wartości początkowej w 1. tygodniu w porównaniu z innymi blokerami FcRn. W ramach analizy MAIC wykazano, że <u>wskaźnik MG-ADL CFB był istotnie większy w przypadku NIP w porównaniu z efgartigimodem w 8. tygodniu i wniosek ten utrzymywał się do 24. tygodnia (p < 0,05).</u> Podobnie wskaźnik ten był <u>istotnie</u>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<u>większy w przypadku NIP</u> w porównaniu z ROZ w 10. tygodniu i wniosek ten utrzymywał się do 14. tygodnia ($p < 0,05$). Wyniki analizy metodą Butchera liczbowo również przemawiały na korzyść nipokalimabu. Po zastosowaniu znormalizowanego pola pod krzywą (AUC), wskaźnik MG-ADL CFB dla NIP był istotnie większy w przypadku analizy MAIC ($p < 0,05$) i liczbowo większy w przypadku porównania metodą Buchera w porównaniu z innymi blokerami FcRn. Podsumowując, utrzymanie kontroli choroby jest istotnym czynnikiem w leczeniu chorób przewlekłych, takimi jak gMG. <u>Wyniki badania wskazują, że nipokalimab zapewnia porównywalny początek działania oraz spójną i długotrwałą kontrolę choroby, która była liczbowo lub statystycznie istotnie większa (w zależności od metody ITC) w porównaniu z cyklicznymi blokerami FcRn – efgartigimodem i ROZ.</u> Na podstawie porównań pośrednich skorygowanych o dopasowanie, nipokalimab powodował większą redukcję całkowitego wyniku w stosunku do wartości początkowej w skali aktywności w codziennym życiu w wielu punktach czasowych (od 8. do 24. tygodnia w porównaniu z efgartigimodem oraz od 10. do 14. tygodnia w porównaniu z ROZ).
Akhtar 2025	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu	Baza The Cochrane Library; Baza PubMed; Baza Embase; Baza ClinicalTrials.gov. Data przeszukania baz: do lutego 2025 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FcRn i IL-6 w leczeniu gMG.	W przeglądzie uwzględniono dane pochodzące z 8 RCT, obejmujących 873 chorych mających ≥ 18 lat, w tym: - po dwa dla NIP (badanie <i>Vivacity-MG</i> i <i>Vivacity-MG3</i>), efgartigimodu i rozanoliksumabu oraz - po jednym dla batoklimabu i satralizumabu. Analiza zapewniła bardziej kompleksową ocenę, potwierdzając korzyści płynące ze stosowania inhibitorów FcRn, jednocześnie podkreślając różnice w skuteczności i bezpieczeństwie poszczególnych leków. Wyniki dotyczące skuteczności: Nipokalimab wykazał istotnie statystyczną poprawę w redukcji wyników MG-ADL. <u>MG-ADL</u>: inhibitory FcRn były istotnie bardziej skuteczne niż placebo w redukcji wyników MG-ADL. Metaanaliza wykazała MD wynoszącą $-1,45$ [95% CI: $-1,91$; $-0,99$]; $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$), co wskazuje na znaczną poprawę przy stosowaniu inhibitorów FcRn.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				• MG-ADLr: terapia inhibitorami FcRn była istotnie statystycznie skuteczniejsza, wykazując wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej przy umiarkowanej heterogeniczności wyników (RR = 1,60; 95% CI: 1,27–2,02; $p < 0,0001$; $I^2 = 59\%$). • QMG: analiza wykazała istotną statystycznie redukcję wyników QMG na korzyść inhibitorów FcRn (MD = –2,33 [95% CI: –3,57; –1,09]; $p = 0,0002$). Odnotowano wysoką heterogeniczność ($I^2 = 73\%$). • QMGr: choć zaobserwowano trend w kierunku wyższego odsetka QMGr przy stosowaniu inhibitorów FcRn (RR = 1,44 [95% CI: 0,99; 2,09]; $p = 0,06$, $I^2 = 63\%$), różnica między grupami nie była istotna statystycznie. • MGC: inhibitory FcRn wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z PLC w redukcji wyników MGC (MD = –2,96 [95% CI: –4,29; –1,63]; $p < 0,0001$) przy niskiej heterogeniczności ($I^2 = 31\%$). • MG-QoL15r: wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia (MD = –2,18 [95% CI: –3,35; –1,00]; $p = 0,0003$). Heterogeniczność była niska ($I^2 = 33\%$). Analiza podgrup wykazała, że leczenie NIP i rozanoliksyzumabem wiąże się z istotną statystycznie poprawą wyników MG-ADL w porównaniu z placebo. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa • Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami (RR = 1,05 [95% CI: 0,96; 1,15]; $p = 0,25$, heterogeniczność umiarkowana – $I^2 = 42\%$). • Metaanaliza wykazała istotne statystycznie zmniejszenie liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów FcRn (RR = 0,62 [95% CI: 0,39; 0,99]; $p = 0,04$, $I^2 = 0$).
Chen 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość przeglądu	Baza The Cochrane Library; Baza PubMed; Baza Embase; Baza clinicaltrials.gov. Dodatkowo dokonano przeglądu wcześniejszych	Porównanie ilościowe skuteczności różnych interwencji stosowanych w leczeniu gMG.	Do przeglądu włączono 13 badań RCT, obejmujących 1167 dorosłych chorych, w tym 1 badanie z grupą kontrolną otrzymującą PLC dotyczące stosowania NIP w dawkach 5 mg, 30 mg oraz 60 mg (badanie <i>Vivacity-MG</i>) oraz m.in. badania dla efgartigimodu, rawulizumabu i rytuksymabu. Wyniki dotyczące skuteczności: Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych obliczonych za pomocą analizy SUCRA prezentowały się następująco:

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		metaanaliz oraz bibliografii opublikowanych przeglądów i włączonych badań w celu przeprowadzenia uzupełniającego wyszukiwania. Data przeszukania baz: do 1 czerwca 2023 r.		MG-ADL: najwyższą ocenioną substancją był rozanoliksyzumab w dawkach 10 mg/kg i 7 mg/kg (83%). Na kolejnych miejscach znalazły się batoklimab (78%) oraz zilukoplan (74%). Mezagitamab w dawce 600 mg (11%), NIP 60 mg/kg (18%) oraz PLC (18%) uzyskały najniższe wyniki, co wskazuje na ich najmniejszą skuteczność. QMG: batoklimab w dawce 340 mg oraz rozanoliksyzumab 10 mg/kg wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność od efgartigimodu, iskalimabu, mezagitamabu w dawce 600 mg, rawulizumabu oraz trzech dawek NIP (wartości MD od -8,52 do 6,94; pewność dowodów bardzo niska do niskiej). NIP 60 mg/kg okazał się najmniej skuteczną terapią. MG-QoL 15r: najwyższą skuteczność wykazano w przypadku ekulizumabu (93%). Wykazał on istotną przewagę nad efgartigimodem, mezagitamabem 600 mg, NIP w dawkach 5 mg/kg i 60 mg/kg, rawulizumabem oraz zilukoplanem (wartości MD od 4,72 do 8,71; pewność dowodów od bardzo niskiej do umiarkowanej). Spośród różnych dawek NIP, dawka 30 mg/kg była lepsza od pozostałych. Natomiast mezagitamab 600 mg (12%) i NIP 60 mg/kg (12%) okazały się najmniej skutecznymi terapiami.
<i>Li 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu	Baza The Cochrane Library; Baza clinicaltrials.gov; Baza PubMed; Baza Embase; Przegląd list referencyjnych odpowiednich przeglądów systematycznych, badań RCT oraz metaanaliz. Data przeszukania baz: do 18 maja 2023 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów FcRn u chorych MG.	W analizie uwzględniono 6 publikacji obejmujących 532 dorosłych chorych leczonych, w tym: - po jednym badaniu dla NIP w dawce 5 lub 30 lub 60 mg/kg; Q4W lub 60 mg/kg Q2W (badanie <i>Vivacity-MG</i>), batoklimabu (680 lub 340 Q1W) - po 2 badania dotyczące terapii efgartigimodem (10 mg/kg; Q1W) i rozanoliksyzumabem (7 lub 10 mg/kg; Q1W). Wyniki dotyczące skuteczności: Nie wykazano skuteczności NIP dla wszystkich analizowanych punktów końcowych: - MG-ADL: MD = -1,14 [-3,22; 0,94]; - MG-ADLr: RR = 1,13 [0,70; 1,82]; - QMG: MD = -0,12 [-2,24; 2,00]; - QMGr: RR = 0,76 [0,49; 1,19]; - MGQoL15r: MD = -1,26 [-4,27; 1,75].

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				W związku z tym, że NIP był oceniany tylko w jednym badaniu, przeprowadzenie analizy heterogeniczności było niemożliwe. Autorzy podkreślają, że chociaż wyniki dotyczące skuteczności NIP nie były zadowalające, nie oznacza to, że lek ten jest nieskuteczny. Możliwe jest, że stosowanie inhibitorów FcRn przynosi długoterminowe korzyści. Ponadto, metaanaliza obejmowała tylko jedno badanie RCT dotyczące NIP, co jest istotnym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wniosków. W analizie zbiorczej, inhibitory FcRn były skuteczniejsze niż placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych przy niskiej heterogeniczności: • MG-ADL: MD = -1,69 [-2,35; -1,03], p < 0,00001; • MG-ADLr: RR = 2,01 [1,62; 2,48], p<0,00001). Były również skuteczniejsze niż placebo w zakresie QMG (MD = -2,45 [-4,35; -0,55], p = 0,01), jednak nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie QMGr pomiędzy grupą otrzymującą inhibitory FcRn a grupą placebo (RR = 1,40 [0,84; 2,32], p = 0,20). Stwierdzono również wysoką heterogeniczność (QMG: I² = 80%; QMGr: I² = 71%). Po wykluczeniu badania dotyczącego NIP (<i>Vivacity-MG</i>) różnica pomiędzy grupą inhibitorów FcRn a grupą placebo w zakresie QMGr była istotna statystycznie (RR = 1,72 [1,30; 2,28], p = 0,0001). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Mimo że leczenie NIP nie wpłynęło na poprawę objawów klinicznych u chorych z MG, charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu AE oraz SAE porównując NIP z PLC (odpowiednio: RR = 1,06 [0,79; 1,43], p = 0,70 oraz RR = 0,13 [0,01; 1,33], p = 0,09). Różnic w występowaniu AE oraz SAE nie stwierdzono również w analizie zbiorczej (odpowiednio: RR = 1,05 [0,95; 1,15], p = 0,33; RR = 0,63 [0,34; 1,15], p = 0,13).
Ma 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Baza The Cochrane Library; Baza clinicaltrials.gov; Baza PubMed; Baza Embase;	Uszeregowanie i porównanie nowych terapii gMG na podstawie danych skuteczności i bezpieczeństwa	W przeglądzie uwzględniono 13 RCT obejmujących 873 chorych, w tym badanie <i>Vivacity-MG</i> dla NIP (w formie abstraktu konferencyjnego) oraz m.in. badania dla efgartigimodu, rawulizumabu oraz rytuksymabu. Wyniki dotyczące skuteczności:

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu	Data przeszukania baz: do listopada 2022 r.	pochodzących z badań RCT.z	Na podstawie NMA wykazano, że leczenie NIP w porównaniu z PLC wpływało na zmniejszenie wyniku QMGs u chorych (SMD = -0,02 [95% CrI: -1,04; 1,00], jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Spośród wszystkich ocenionych terapii znamienne statystycznie wyniki obserwowano wyłącznie dla batoklimabu. Ponadto analiza NMA wykazała, że batoklimab (SMD = -1,59; [95% CrI: -3,13; -0,05]) był skuteczniejszy od NIP w redukcji wyniku QMGs. Nipokalimab (SUCRA = 0,25) znalazł się na końcu rankingu, co sugeruje, że może mieć najmniejszą skuteczność. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Nipokalimab (RR = 1,11; [95% CrI: 0,80; 1,73]) nie wykazywał niższej częstości występowania AE niż placebo. Tylko batoklimab (RR = 0,19; [95% CrI: 0; 0,97]) wykazał istotnie niższą częstość AE w porównaniu z placebo. Belimumab, CFZ533, ekulizumab i efgartigimod również wykazywały niższą częstość AE niż placebo, ale różnice nie były istotne statystycznie. Niższej częstości występowania AE niż PLC, oprócz NIP, nie wykazywały również rawulizumab, rytuksymab, rozanoliksyzumab oraz zilukoplan.
Zhong 2024	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Baza The Cochrane Library; Baza Web of Science; Baza PubMed; Baza clinicaltrials.gov; Dodatkowo dokonano analizy list referencyjnych pozyskanych artykułów	Ocena skuteczności terapeutycznej oraz efektów po zakończeniu leczenia terapiami celowanymi stosowanymi w leczeniu MG.	Do przeglądu włączono 12 publikacji obejmujących 543 chorych leczonych terapiami celowanymi oraz 517 stosujących PLC, w tym dla NIP badanie <i>Vivacity-MG</i> oraz m.in. badania dla efgartigimodu, rawulizumabu oraz rytuksymabu. Analiza wykazała, że inhibitory FcRn są najskuteczniejsze w leczeniu MG, zarówno pod względem odpowiedzi początkowej, jak i maksymalnej. Ich potencjalna skuteczność może utrzymywać się nawet do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności: w analizie zbiorczej inhibitory FcRn wykazywały najwyższą skuteczność w porównaniu z PLC: MD = -0,60²⁸ [95% CI: -0,91; -0,29] po 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia -0,96 [-1,15; -0,77] po 4 tygodniach -1,03 [95%

²⁸ w tekście publikacji podano wartość MD równą -0,66, jednakże na podstawie podanych wartości 95% CI można wnioskować, że jest to błąd a MD powinno wynosić -0,60 dla modelu efektów losowych

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		oraz przeglądów systematycznych. Data przeszukania baz: do 20 stycznia 2024 r.		CI: -1,22; -0,84] w momencie osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi -0,37 [95% CI: -0,55; -0,18] po 4 tygodniach od ostatniej dawki; - leki z grupy inhibitorów dopełniacza (ekulizumab, zilukoplan i rawulizumab) w analizie zbiorczej wykazywały słabszą skuteczność: MD = -0,44 [95% CI -0,62, 0,26] po 1 tygodniu, MD = -0,51 [95% CI -0,73, 0,29] po 4 tygodniach oraz MD = -0,53 [95% CI -0,75, -0,31] przy maksymalnej odpowiedzi; - leki z grupy inhibitorów komórek B (belimumab i rytuksymab) nie wykazały istotnej różnicy w porównaniu z placebo w okresie od 24 do 48 tygodni.

17.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 79.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Jacob 2026, Gilhus 2025	Akhtar 2025	Chen 2023	Li 2024	Ma 2024	Zhong 2024
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE	NIE
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		<i>Jacob 2026, Gilhus 2025</i>	<i>Akhtar 2025</i>	<i>Chen 2023</i>	<i>Li 2024</i>	<i>Ma 2024</i>	<i>Zhong 2024</i>
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Umiarkowana	Niska	Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

17.8. Opis badania wtórnego *Smith 2025*

Poniższej przedstawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego *Smith 2025*. Odstąpiono od szczegółowej oceny niniejszego przeglądu, gdyż odnaleziono dla niego opublikowane dane jedynie w formie posteru konferencyjnego. Przegląd ten nie spełnia zatem kryteriów włączenia do niniejszej analizy, a poniższe dane przedstawiono dodatkowo.

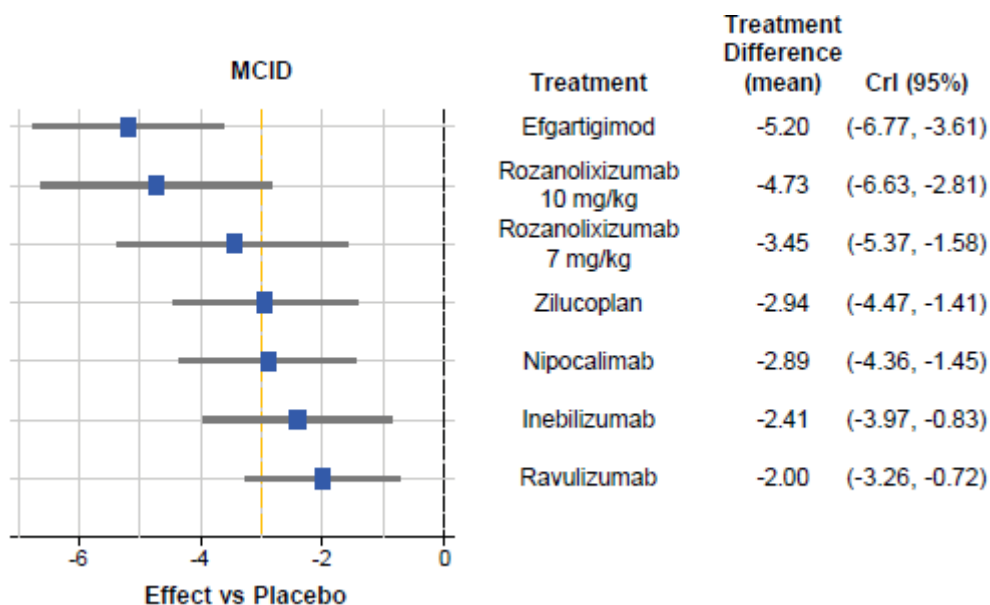
Celem przeglądu było porównanie wyników skuteczności efgartigimodu, inebilizumabu, nipokalimabu, rawulizumabu, rozanoliksyzumabu i zilukoplanu jako terapii dla chorych z gMG z anty-AChR. Przeprowadzono metaanalizę sieciową uwzględniającą 6 badań RCT 3 fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących efgartigimodu (*ADAPT*), inebilizumabu (*MINT*), nipokalimabu (*Vivacity-MG3*), rawulizumabu (*CHAMPION*), rozanoliksyzumabu (*MycarinG*) oraz zilukoplanu (*RAISE*).

Wyniki skuteczności:

- zmiana wyniku w skali QMG względem wartości początkowych:
 - w porównaniu z placebo dla wszystkich aktywnych terapii raportowano istotną statystycznie większą poprawę w zmianie wyniku względem wartości początkowych;
 - **nipokalamib wykazał wyższą skuteczność w zakresie poprawy wyniku w skali QMG w porównaniu z inebilizumabem i rawulizumabem;**
 - średnia poprawa wyniku w skali QMG dla efgartigimodu oraz rozanoliksyzumabu w dawkach odpowiednio 10 mg/kg i 7 mg/kg przekroczyła minimalną klinicznie istotną różnicę, czyli poprawę o ≥ 3 punkty względem wartości początkowych.

Rysunek 40

Zmiana wyniku w skali QMG względem wartości początkowych dla porównania aktywnych terapii vs placebo

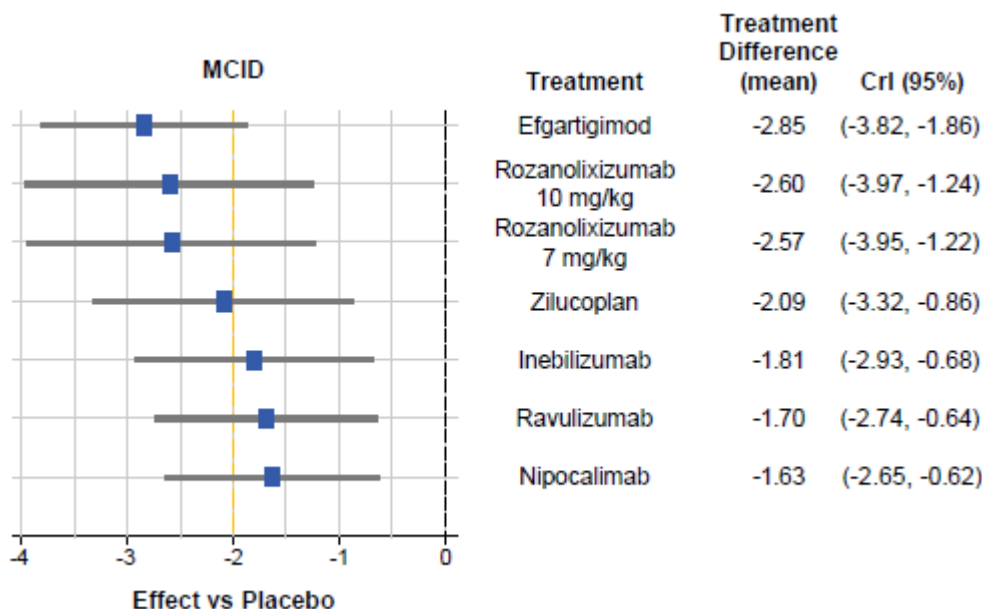


Źródło: Smith 2025

- zmiana wyniku MG-ADL względem wartości początkowych:
 - w porównaniu z placebo wszystkie aktywne terapie, w tym **nipokalimab**, osiągnęły istotnie statystycznie większą poprawę w zmianie wyniku względem wartości początkowych w skali MG-ADL;
 - średnia poprawa wyniku w skali MG-ADL dla efgartigimodu, rozanoliksyzumabu w dawkach 10 mg/kg i 7 mg/kg oraz zilukoplanu przekroczyła minimalną klinicznie istotną różnicę, czyli poprawę o ≥ 2 punkty względem wartości początkowych.

Rysunek 41.

Zmiana wyniku w skali MG-ADL względem wartości początkowych dla porównania aktywnych terapii vs placebo



Źródło: Smith 2025

- poprawa o ≥ 3 i ≥ 5 punktów w skalach QMG oraz MG-ADL:
 - o dla wszystkich aktywnych terapii, w tym **nipokalimabu** wykazano istotną statystycznie większą poprawę w porównaniu z placebo dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg dla poprawy o ≥ 3 punkty w skali QMG;
 - o **nipokalimab** wykazał wyższą skuteczność w zakresie poprawy wyniku w skalach QMG oraz MG-ADL o ≥ 5 punktów w porównaniu z rawulizumabem oraz zilucoplanem.

Rysunek 42.

Poprawa o ≥ 3 i ≥ 5 punktów w skalach QMG oraz MG-ADL w grupie chorych leczonych aktywną terapią w porównaniu z placebo*

Treatment	≥ 3 -point improvement in QMG	≥ 5 -point improvement in QMG	≥ 3 -point improvement in MG-ADL	≥ 5 -point improvement in MG-ADL
Efgartigimod	0.45 (0.32, 0.56)	0.52 (0.33, 0.68)	0.36 (0.20, 0.49)	0.50 (0.29, 0.68)
Rozanolixizumab 10 mg/kg	0.31 (0.13, 0.47)	0.37 (0.17, 0.56)	0.39 (0.24, 0.51)	0.31 (0.10, 0.54)
Rozanolixizumab 7 mg/kg	0.11 (-0.07, 0.29)	0.35 (0.15, 0.54)	0.37 (0.22, 0.50)	0.28 (0.07, 0.52)
Nipocalimab	0.19 (0.03, 0.35)	0.30 (0.12, 0.49)	0.23 (0.07, 0.37)	0.26 (0.09, 0.44)
Ravulizumab	0.23 (0.06, 0.38)	0.26 (0.07, 0.48)	0.23 (0.07, 0.37)	0.20 (0.04, 0.41)
Zilucoplan	0.25 (0.09, 0.40)	0.20 (0.07, 0.36)	0.27 (0.12, 0.41)	0.20 (0.06, 0.36)

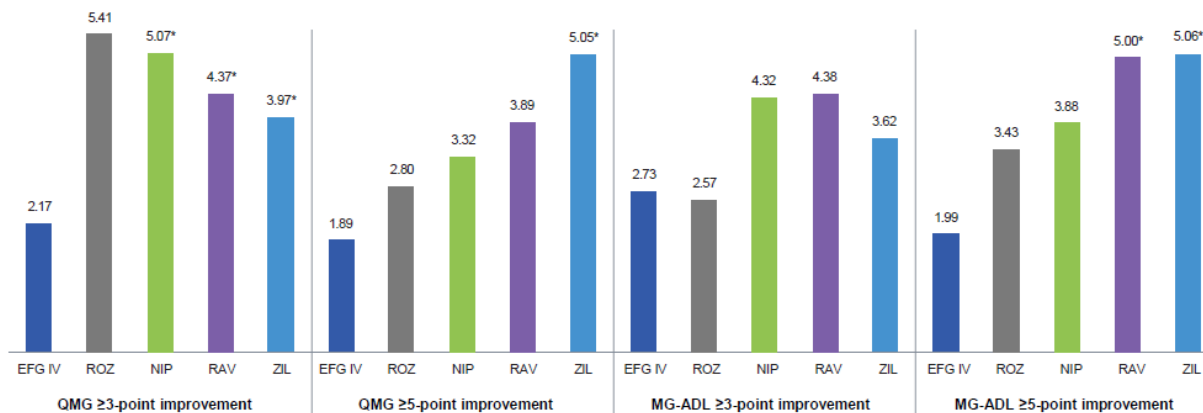
*Wyniki przedstawiono jako MD (95% CI). Dodatnie różnice wskazują na większą poprawę w grupie chorych leczonych aktywną terapią w porównaniu z placebo.

Źródło: Smith 2025

- wyniki dotyczące NNT:
 - efgartigimod IV uzyskał najniższe wartości NNT dla poprawy QMG o ≥ 3 i ≥ 5 punktów oraz dla poprawy MG-ADL o ≥ 5 punktów. Parametr NNT dla efgartigimodu był istotnie statystycznie niższy niż w przypadku **nipokalimabu** (QMG ≥ 3), rawulizumabu (QMG ≥ 3 i MG-ADL ≥ 5) oraz zilukoplanu (QMG ≥ 3 , QMG ≥ 5 i MG-ADL ≥ 5);
 - nipokalimab** uzyskał niższą wartość NNT w zakresie poprawy wyniku o ≥ 3 punkty w porównaniu z rozanoliksyzumabem, a także o ≥ 5 punktów w porównaniu z rawulizumabem oraz zilukoplanem w skali QMG;
 - w zakresie poprawy wyniku o ≥ 3 i ≥ 5 punktów w skali MG-ADL, **nipokalimab** uzyskał niższą wartość NNT w porównaniu odpowiednio z rawulizumabem oraz rawulizumabem i zilukoplanem;
 - rozanoliksyzumab osiągnął najniższe NNT dla poprawy MG-ADL o ≥ 3 punkty, jednak różnica w porównaniu z innymi terapiami nie była istotna statystycznie.

Rysunek 43.

Szacunkowe wartości NNT dla poszczególnych terapii w porównaniu z placebo



*Oznacza istotne statystycznie różnice w porównaniu z terapią o najniższym NNT w ramach danego punktu końcowego

Skróty: EFG IV – efgartigimod IV; ROZ – rozanoliksyzumab; NIP – nipokalimab; RAW – rawulizumab; ZIL – zilukoplan

Źródło: Smith 2025

Wnioski:

- wszystkie nowe terapie oceniane w tej analizie wykazały korzyść kliniczną w porównaniu z placebo zarówno dla wyników w skali MG-ADL, jak i QMG;
- w niniejszej analizie uwzględniono dane z badań fazy 3 dotyczące nipokalimabu i inebilizumabu, które nie były dostępne w trakcie przeprowadzania większości poprzednich NMA;

- **nipokalimab** korzystnie i w sposób istotny statystycznie wpłynął na poprawę wyników w skalach QMG oraz MG-ADL w porównaniu z grupą placebo.

17.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

17.9.1. Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE

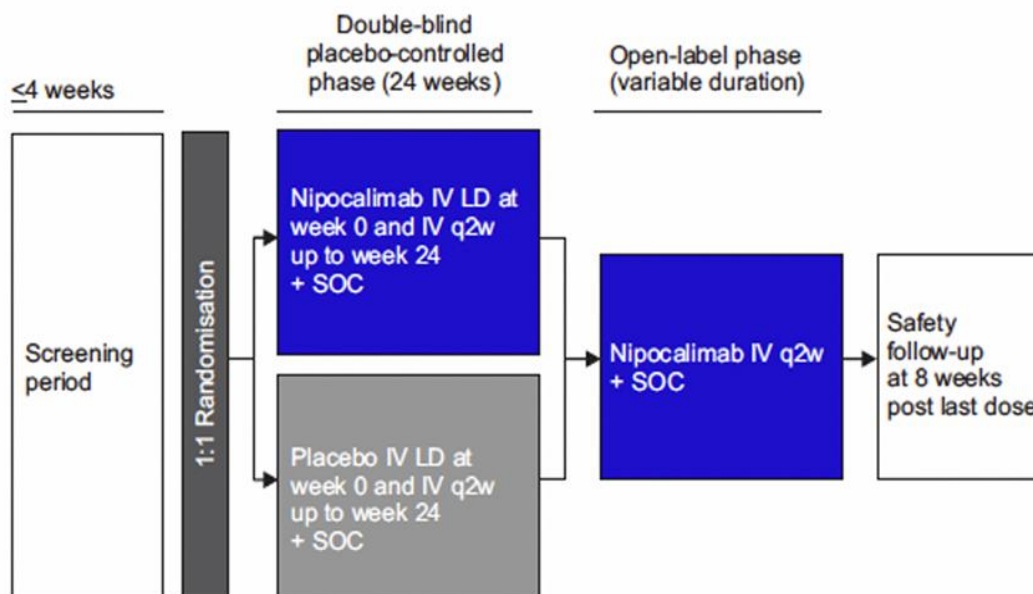
Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 z trwającym, jednoramiennym, otwartym przedłużeniem badania

Numer identyfikacyjny badania: NCT04951622;

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat badania



Skróty: IV – dożylnie; LD – dawka nasycająca; q2w – co 2 tygodnie, SOC – standardowa opieka zdrowotna

Źródło: Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Opis metody randomizacji:

Faza podwójnie zaślepienia: chorzy zostali losowo przydzieleni do badanych grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Randomizacja była zrównoważona poprzez zastosowanie losowo permutowanych bloków czteroelementowych i była stratyfikowana według statusu przeciwciał (pozytywny lub negatywny), całkowitego wyniku MG-ADL w dniu 1. (≤9 lub >9) oraz regionu (Azja Wschodnia, USA, reszta świata);

Przedłużenie: n/d, badanie jednoramienne;

Zaślepienie:

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)

Faza podwójnie zaślepiona: tak, podwójne²⁹;

Przedłużenie: n/d, badanie otwarte;

Opis metody zaślepienia:

Faza podwójnie zaślepiona: farmaceuta, który nie był zaślepiony, przygotowywał lek badany do infuzji w wyznaczonej strefie, niedostępnej dla personelu ośrodka objętego zaślepieniem. Po przygotowaniu, na pojemnik do infuzji dożylniej nakładano nieprzezroczyste osłony, a następnie umieszczano etykietę z zaślepienymi informacjami o leku badanym. Sponsor, badacze, osoby oceniające klinicznie oraz uczestnicy badania byli zaślepieni względem przydziału do leczenia;

Przedłużenie: n/d;

Opis utraty chorych z badania:

Faza podwójnie zaślepiona

Spośród 199 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 30 (15,1%) chorych³⁰, w tym:

- z grupy NIP+SOC 13 (13,0%) ze 100 chorych: 4 (4,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (2,0%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz błędu w procesie randomizacji, po 1 (1,0%) z powodu zgonu, nawrotu choroby, progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu oraz innych powodów;
- z grupy PLC+SOC 17 (17,2%) z 99 chorych: 7 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (2,0%) z powodu zgonu, braku skuteczności leczenia, naruszenia protokołu badania oraz błędu w procesie randomizacji, po 1 (1,0%) z powodu decyzji chorego, progresji choroby;

Przedłużenie

Spośród 137 chorych³¹ włączonych do przedłużenia utracono łącznie 23 (16,8%) chorych, w tym:

- z grupy NIP/NIP+SOC 15 (21,1%) z 71 chorych: po 5 (7,0%) z powodu wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu* i braku skuteczności leczenia, 4 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,4%) z powodu zgonu**;
- z grupy PLC/NIP+SOC 8 (13,3%) z 60 chorych: 5 (8,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (3,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (1,7%) z powodu decyzji lekarza;

Faza podwójnie zaślepiona:

Skala Jadad: 5/5;

Rob2: niskie ryzyko błęd;

Przedłużenie (faza OLE): **Skala IHE**: 18,5 (brak informacji, że chorych włączano kolejno, nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leczenia wspomagającego);

Wyniki dla populacji ITT: tak, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w populacji ITT;

Podstawowy zbiór danych dotyczących analizy skuteczności obejmował wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (częściową lub pełną) badanego leku w fazie podwójnie zaślepionej i mieli dodatni wynik badania na obecność przeciwciał związanych z uogólnioną miastenią (przeciwciała

²⁹ Chorzy, badacz i sponsor byli zaślepieni co do badanego leczenia przez cały okres zaślepienia. Farmaceuta z ośrodka niezaślepionego był odpowiedzialny za przechowywanie, przygotowanie i dokumentowanie interwencji badawczej do infuzji, podczas gdy cały pozostały personel ośrodka pozostał zaślepiony. Zaślepienie utrzymywano do momentu ukończenia przez ostatniego uczestnika oceny w 24. tygodniu fazy kontrolowanej placebo w fazie DB (lub do momentu ukończenia ostatniej wizyty w fazie kontrolowanej placebo w fazie DB), a dane zostały zablokowane. Ośrodki badawcze i uczestnicy pozostawali zaślepieni co do początkowego przydziału interwencji do momentu ukończenia głównego raportu analizy bezpieczeństwa.

³⁰ Trzech chorych błędnie zrandomizowanych nigdy nie otrzymało dawki leku. Jeden chory, który przerwał leczenie z powodu błędu w randomizacji, nie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych

³¹ Zgodnie z protokołem chorzy wymagający leczenia ratunkowego podczas fazy podwójnie zaślepionej kwalifikowali się do udziału w fazie przedłużenia wg uznania badacza. Czterech chorych przerwało udział w części podwójnie zaślepionej przed 24. tyg., ale przystąpiło do przedłużenia: 3 w grupie PLC/NIP i 1 w grupie NIP/NIP

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)

przeciwko receptorowi acetylocholino, kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni lub receptorowi białka 4 związanego z lipoproteinami), potwierdzony przed randomizacją;

Populację do analizy bezpieczeństwa stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (częściową lub pełną) jednego z badanych leków w fazie podwójnie zaślepionej (w tym zarówno chorzy z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał, jak i chorzy z wynikiem ujemnym).

W fazie OLE zestaw analiz skuteczności i bezpieczeństwa obejmował chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę (częściową lub pełną) NIP w fazie OLE.

Klasyfikacja AOTMiT:

Faza podwójnie zaślepiona: IIA;

Przedłużenie: IID;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson;

Liczba ośrodków: 81 ośrodków (17 krajów – Australia, Belgia, Kanada, Chiny, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Meksyk, Polska, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja, Tajwan oraz Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji:

Faza podwójnie zaślepiona: 24 tyg.;

Badanie składało się z fazy przesiewowej trwającej do 4 tygodni, 24.-tygodniowej fazy DB, fazy kontrolowanej placebo oraz fazy OLE o zmiennym czasie trwania dla uczestników spoza UE. W UE chorzy będą kontynuować leczenie do 192 tygodni po zakończeniu fazy DB badania. Faza OLE jest obecnie w toku.

Przedłużenie: w UE zaplanowano okres obserwacji do 240 tyg., przedstawiono wyniki analiz śródkresowych dla:

- ab. konf Silvestri 2025: 24 tyg.;
- ab. konf Antozzi 2025: mediana (zakres): NIP/NIP 62,1 (16; 128) tyg. oraz PLC/NIP 69,7 (10; 128) tyg.;
- ab. konf Katzberg 2025: w przypadku 176 chorych w fazie OLE (NIP/NIP + SOC: 88; PLC/NIP + SOC: 88) mediana czasu obserwacji wyniosła 72 tygodnie;
- EMA 2025: data odcięcia 23 sierpnia 2024 r.

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy:

Faza podwójnie zaślepiona: *superiority*. Analizy pierwszorzędnego punktu końcowego oraz pięciu kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zostały przetestowane przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05;

Przedłużenie: n/d;

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale: 3.6.2

POPULACJA³²

Kryteria włączenia:

- wiek ≥18 r.ż. w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu;
 - uogólniona miastenia, sklasyfikowana według *Myasthenia Gravis Foundation of America* jako klasy IIa lub IIb, III a/b, klasy IVa/b w momencie badania przesiewowego;
 - suboptymalna odpowiedź (zdefiniowana jako wynik MG-ADL ≥6 w badaniu przesiewowym i na początku badania) na aktualną, stabilną terapię standardową w leczeniu uogólnionej miastonii, tj.
 - stabilną dawkę inhibitora acetylocholinesterazy przez ≥2 tygodnie przed badaniem przesiewowym;
 - stabilną dawkę i schemat glikokortykosteroidu przez ≥4 tygodnie przed rozpoczęciem badania lub
 - stabilną dawkę i schemat leków immunosupresyjnych, (tj. azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub kwasu mykofenolowego, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu lub cyklofosfamidu) przez ≥6 miesięcy oraz stabilną dawkę przez ≥3 miesiące przed rozpoczęciem badania
- LUB zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów i/lub leków immunosupresyjnych/immunomodulujących, w tym ekulizumabu lub innych nowych

³² Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w suplemencie do badania (protokół badania) i dokumencie EMA 2025

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)

zatwierdzonych leków immunosupresyjnych, co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym z powodu nietolerancji lub braku skuteczności.

- chorzy, którzy przeszli splenektomię (jeśli lokalny organ regulacyjny nie zażądał wykluczenia chorych po splenektomii), muszą być co najmniej 3 miesiące po resekcji przed badaniem przesiewowym i muszą być zaszczepieni.

Kryteria wykluczenia:

- leczenie rytuksymabem w czasie 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego;
- leczenie dożylną immunoglobuliną, plazmaferezą lub terapią immunoabsorpcyjną w czasie 6 tygodni przed pierwszą dawką;
- aktualne leczenie inhibitorem białka C5 układu dopełniacza albo blokerem FcRn;
- obecne w wywiadzie: ciężkie i/lub niekontrolowane schorzenia wątroby (np. wirusowe/alkoholowe/autoimmunologiczne zapalenie wątroby/marskość wątroby i/lub metaboliczna choroba wątroby), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nerkowe, płucne, sercowo-naczyniowe, psychiatryczne, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie tętnicze, jakiegokolwiek inne schorzenia (np. cukrzyca) lub klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach przesiewowych, które mogłyby utrudniać pełny udział chorego w badaniu i/lub zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub wiarygodności wyników badania;
- u chorego potwierdzono lub podejrzewa się występowanie jakiegokolwiek klinicznego zespołu niedoboru odporności niezwiązanego z leczeniem gMG lub u chorego występuje wrodzony lub dziedziczny niedobór odporności, chyba że potwierdzono jego brak;
- MGFA klasy I lub obecny kryzys MG (MG klasy V) podczas badania przesiewowego, w wywiadzie kryzys MG w czasie 1 miesiąca od badania przesiewowego lub stałe osłabienie (i/lub „wypalenie” MG);
- zależność od sondy żołądkowej w celu zapewnienia sobie pożywienia lub chory musi być podłączony do respiratora;
- chorzy aktywnie poddawani radioterapii lub chemioterapii z powodu nieoperacyjnego/złośliwego grasiczaka. Chorzy ze stabilnym, łagodnym grasiczakiem (na przykład w stadium I lub IIa), którego nie leczono w czasie ostatnich 3 lat, mogą zostać dopuszczeni po konsultacji z lekarzem monitorującym sponsora;
- tymektomia w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w trakcie badania planowane jest wykonanie tymektomii;
- obecny nowotwór złośliwy lub w wywiadzie występował nowotwór złośliwy w czasie 3 lat przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego i/lub płaskonabłonkowego raka skóry, które były odpowiednio leczone i nie wykazywały oznak nawrotu przez co najmniej 3 miesiące [zdefiniowane jako minimum 12 tygodni] przed pierwszym podaniem interwencji w badaniu lub raka szyjki macicy *in situ*, który był leczony i nie wykazywał oznak nawrotu przez co najmniej 3 miesiące przed pierwszym podaniem interwencji w badaniu);
- alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja nipokalimabu lub jego substancji pomocniczych;
- zawał mięśnia sercowego, niestabilna choroba niedokrwienna serca lub udar mózgu w czasie 12 tygodni od badania przesiewowego;
- karmienie piersią, ciąża, planowanie zajścia w ciążę w trakcie udziału w badaniu lub planowanie oddania komórek jajowych w trakcie badania lub w czasie 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji;
- otrzymanie żywej szczepionki w czasie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub znana potrzeba otrzymania żywej szczepionki w trakcie badania lub w czasie 8 tygodni po ostatnim podaniu badanej interwencji;
- inna choroba wymagająca stosowania leku immunosupresyjnego, chyba że lek był stosowany przez co najmniej 6 miesięcy, dawka była stabilna przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania i oczekuje się, że lek i dawka pozostaną stabilne w trakcie badania.
- wcześniejsze otrzymanie nipokalimabu;
- zakażenie COVID-19, wirusem zapalenia wątroby typu B, ciężkie zakażenie, w tym zakażenia oportunistyczne (np. zapalenie płuc, zakażenie dróg żółciowych, zapalenie uchyłków, zakażenie *Clostridium difficile*, cytomegalowirus, pneumocystoza, aspergiloza).

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)					
Parametr		Faza podwójnie zaślepiona		Przedłużenie badania	
		NIP + SOC	PLC + SOC	PLC/NIP + SOC	NIP/NIP + SOC
Liczba chorych		77	76	66	71
Mężczyźni [^] , n (%)		27 (35,1)	34 (44,7)	28 (42,4)	25 (35,2)
Wiek	Średnia (zakres) [lata]	52,5 (20; 81)	52,3 (20; 81)	51,6 (20; 81)	51,1 (20; 81)
	≥65 lat, n (%)	18 (23,4)	19 (25,0)	b/d	b/d
Rasa [^] , n (%)	Biała	49 (63,6)	47 (61,8)	41 (62,1)	45 (63,4)
	Azjatycka	24 (31,2)	25 (32,9)	21 (31,8)	22 (31,0)
	Czarna lub Afroamerykańska	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,5)	1 (1,4)
	Nie podano	2 (2,6)	3 (3,9)	3 (4,5)	2 (2,8)
	Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,6 (5,39)	28,5 (5,78)	28,6 (5,99)	27,5 (5,30)
Czas trwania miastении, średnia (SD) [lata]		6,9 (7,44)	8,9 (8,13)	b/d	b/d
Początkowy całkowity wynik MG-ADL	Średnia (SD)	9,4 (2,73)	9,0 (1,97)	9,0 (1,98)	9,3 (2,75)
	≤9, n (%)	48 (62,3)	45 (59,2)	b/d	b/d
	>9, n (%)	29 (37,7)	31 (40,8)	b/d	b/d
	Domena opuszkowa, średnia (SD)	2,7 (1,5)	2,7 (1,5)	b/d	b/d
	Domena oddechowa, średnia (SD)	1,1 (0,5)	1,0 (0,5)	b/d	b/d
	Domena kończynowa, średnia (SD)	2,4 (1,3)	2,5 (1,1)	b/d	b/d
	Domena oczna, średnia (SD)	3,2 (1,7)	2,8 (1,4)	b/d	b/d
Początkowy całkowity wynik QMG	Średnia (SD)	15,1 (4,78)/N=73	15,7 (4,92)	15,6 (4,90)	15,2 (4,85)/N=67
	Domena opuszkowa, średnia (SD)	1,5 (1,4)	1,2 (1,4)	b/d	b/d
	Domena oddechowa, średnia (SD)	0,6 (0,8)	0,7 (0,9)	b/d	b/d
	Domena kończynowa, średnia (SD)	8,8 (3,4)	9,8 (3,5)	b/d	b/d
	Domena oczna, średnia (SD)	4,3 (2,0)	4 (1,9)	b/d	b/d
Wiek w momencie wystąpienia uogólnionej miastении, średnia (SD)		45,1 (17,27)	42,6 (18,70)	b/d	b/d

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab.konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab.konf Katzberg 2025, EMA 2025)						
Początkowy wynik skali Neuro-QoL Fatigue u chorych z wynikiem MG-ADL >9 oraz QMG >15, średnia (SD)			68,0 (11,98)/N=19	62,9 (14,36)/N=15	b/d	b/d
Klasa MGFA, n (%)	IIIa		34 (44,2)	29 (38,2)	b/d	b/d
	IIIb		17 (22,1)	15 (19,7)	b/d	b/d
	IIb		11 (14,3)	10 (13,2)	b/d	b/d
	IIa		7 (9,1)	10 (13,2)	b/d	b/d
	IVb		4 (5,2)	2 (2,6)	b/d	b/d
	IVa		3 (3,9)	10 (13,2)	b/d	b/d
	I		1 (1,3)^	0 (0,0)	b/d	b/d
Obecność przeciwciał przy kwalifikacji, n (%)	Seropozytywność		77 (100,0)	76 (100,0)	66 (100,0)	71 (100,0)
	AChR		63 (81,8)	71 (93,4)	61 (92,4)	59 (83,1)
	MuSK		12 (15,6)	4 (5,3)	4 (6,1)	10 (14,1)
	LRP4		2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,5)	2 (2,8)
Standardowa terapia, n (%)	≥1 lek wspomagający		75 (97,4)	76 (100,0)	b/d	b/d
	Inhibitory acetylocholinesterazy	Ogółem	64 (83,1)	66 (86,8)	b/d	b/d
		Bromek pirydo-stygminy	53 (68,8)	53 (69,7)	b/d	b/d
	Steroidy	Ogółem	47 (61,0)	54 (71,1)	40 (44,9)/N=89	
		Prednizon	27 (35,1)	26 (34,2)	b/d	b/d
	Niesteroidowa terapia immunosupresyjna		41 (53,2)	41 (53,9)	b/d	b/d
	Leki p/bólowe		1 (1,3)	0 (0,0)	b/d	b/d
Dane dotyczące ekspozycji na leczenie						
Czas trwania leczenia [#] , mediana (zakres), [tygodnie]			22,1 (2; 23)	22,1 (0; 23)	69,1 (8; 128)	62,1 (8; 128)
Liczba podanych dawek, mediana (zakres)			12,0 (2; 12)	12,0 (1; 12)	35,0 (5; 57)	31,0 (5; 65)
Czas leczenia, suma [osobolata]			30,4	29,2	86,8	90,3
Czas obserwacji po zakończeniu leczenia, mediana (zakres), [tygodnie] ^{##}			24,0 (10; 25)	24,0 (0; 31)	69,7 (10; 128)	62,1 (16; 128)

Vivacity-MG3, Vivacity-MG3 OLE (Antozzi 2025, ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Nowak 2024, ab. konf Vissing 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, EMA 2025)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Faza podwójnie zaślepiona: NIP w dawce początkowej 30 mg/kg w tyg. 0. (dawka nasycająca), następnie 15 mg/kg, w podaniu dożylnym co 2 tyg. (od 2. do 22. tyg.). Nie zezwolono na modyfikację dawki nipokalimabu; Chorzy, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną, mieli możliwość kontynuowania przyjmowania nipokalimabu w otwartej fazie przedłużenia badania;

Przedłużenie: nipokalimab 15 mg/kg podawany dożylnie co 2 tyg.

Interwencja kontrolna:

Faza podwójnie zaślepiona: placebo (0,9% roztwór soli fizjologicznej) podawano dożylnie co 2 tyg.;

Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali dotychczasowe, stabilne leczenie miastonii zgodnie ze standardami opieki medycznej, bez żadnych zmian dozwolonych podczas fazy podwójnie zaślepionej. Standardowa opieka zdrowotna obejmowała inhibitory acetylocholinesterazy, steroidy oraz niesteroidową terapię immunosupresyjną.

U chorych z pogorszeniem stanu klinicznego dozwolone było zastosowanie terapii ratunkowej (IVIg, plazmafereza), zgodnie z kliniczną oceną badacza. Stosowanie innych leków w ramach terapii ratunkowej, takich jak zwiększanie dawek leków stosowanych w ramach terapii podstawowej lub przepisywanie doustnych lub dożylnych kortykosteroidów, było niedozwolone.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- różnica pomiędzy grupą otrzymującą NIP a grupą PLC całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej, uśrednionej dla tygodni 22., 23. i 24., u pacjentów z seropozytywną uogólnioną miastenią.

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- wynik MG-ADL;
- wynik QMG;
- całkowite stężenie IgG;
- ocena zmęczenia;
- jakość życia i satysfakcja z leczenia.
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane z Fig. 3E. dotyczące indywidualnych wyników dla zmiany stężenia IgG;
- *ab. konf Ramchandren 2025*: szczegółowe dane dotyczące czasu z poprawą wyniku QMG-3 w czasie 24. tyg. obserwacji
- *ab. konf Katzberg 2025*: zdarzenia niepożądane według preferowanego terminu występujące z częstością co najmniej 0,1 zdarzeń na pacjento-rok w obu ramionach badania w fazie DB lub OLE (wskaźnik częstości występowania skorygowany o ekspozycję);
- z dokumentu *EMA 2025*: wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego inne niż zmiana w stosunku do wartości początkowej w wyniku całkowitym w skali MG-ADL w tygodniach 22., 23. i 24., wyniki analizy wrażliwości, wyniki wyodrębnione dla podgrupy LRP4+, wyniki analiz w podgrupach wiekowych, dane z Fig. 28 i 29, dane dotyczące immunogenności, ADA, wyniki bezpieczeństwa, wyniki przedstawione dla innych badań niż *Vibrance-mg*, *Vivacity-MG3*
- inne, niespełniające kryteriów włączenia do analizy zgodnie z *Zasadami ekstrakcji*.

KOMENTARZ

* powody wycofania się: brak poprawy, chory był niezadowolony, dojazd do ośrodka był zbyt męczący po operacji, przyczyny osobiste, obawy chorego dotyczące słabego dostępu naczyniowego

** niewydolność serca (niezwiązana z leczeniem) wystąpiła 2 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku w 422. dniu badania

^ według informacji podanych przez chorych

^^ chory został zakwalifikowany do klasy MGFA IIa podczas badania przesiewowego oraz uzyskał wynik MG-ADL równy 8 zarówno w trakcie badania przesiewowego, jak i na początku leczenia

#czas trwania leczenia = (data ostatniej dawki leku minus data pierwszej dawki leku) + 1

czas obserwacji po zakończeniu leczenia = (data ostatniego kontaktu z chorym minus data pierwszej dawki leku) + 1.

17.9.2. Vibrance-MG

Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025, EMA 2025)				
METODYKA				
Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2/3, trwające[^] Numer identyfikacyjny badania: NCT05265273; Na rysunku poniżej przedstawiono schemat badania.				
Kryteria włączenia • młodość w wieku od 12 do <18 lat; • rozpoznanie uogólnionej miastonii (gMG), klasa MGFA IIa–IVb; • seropozytywność dla przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK; • niewystarczająca odpowiedź na aktualną stabilną terapię gMG według oceny badacza.	≤4 tygodnie Okres przesiewowy	Aktywna faza leczenia (24 tygodnie) Nipokalimab Dawka początkowa: 30 mg/kg IV w tygodniu 0 (dzień 1) + SOC Dawka podtrzymująca: 15 mg/kg IV Q2W od tygodnia 2 do tygodnia 22 + SOC	Faza przedłużona leczenia Nipokalimab 15 mg/kg IV Q2W + SOC lub Nipokalimab: 30 mg/kg IV Q4W + SOC	Kontrola bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia*
Skróty: AChR – receptor acetylocholinowy; gMG – uogólniona miastenia; IV – dożylnie; MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK – kinaza specyficzna dla mięśni; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; SOC – standardowa opieka (standard-of-care) *uczestnicy, którzy wycofują się lub przerwą udział po otrzymaniu jakiegokolwiek ilości badanego leku, będą zobowiązani do odbycia wizyty kontrolnej w celu oceny bezpieczeństwa 8 tygodni po ostatniej dawce Źródło: Vibrance-mg (Strober 2025) Opis utraty chorych z badania: analiza okresowa przedstawiona w dokumencie EMA 2025 została przeprowadzona, gdy pierwszych 7 (z 8 zarejestrowanych) chorych z kohorty 1 ukończyło 24. tydzień fazy aktywnego leczenia. 6 chorych zostało włączonych do fazy LTE, spośród nich 5 pozostało aktywnych w fazie LTE a 1 przerwał badanie. Oprócz tych 7 uczestników jest 1 zarejestrowany uczestnik, który pozostaje w fazie aktywnego leczenia. Skala IHE: 16/18* (niejasna ilość ośrodków, w których było prowadzone badanie, brak kryteriów wykluczenia, brak szczegółowego opisu leczenia wspomagającego, brak zaślepienia osób oceniających punkty końcowe, brak opisu utraty chorych, brak informacji o konflikcie interesów); Wyniki dla populacji ITT: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Janssen Research & Development, LLC; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 24 tygodnie (faza aktywnego leczenia), w ab. konf. Strober 2025 przedstawiono dane z DCO 15 grudnia 2023 r., a w dokumencie EMA 2025 dane z DCO 23 sierpnia 2024 r.³³ W badaniu planowana jest także faza przedłużona. Uczestnik badania, który otrzymał przynajmniej jedną dawkę leku, a następnie wycofał zgodę lub przerwał udział w badaniu, jest zobowiązany do tego, by 8 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki stawić się na kontroli dotyczącej profilu bezpieczeństwa leku; Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: n/d.				
POPULACJA				
Kryteria włączenia: • dzieci i młodość (w ab. konf. Strober 2025 i EMA 2025 przedstawiono dane wyłącznie dane dla młodości w wieku od 12 do <18 lat); • rozpoznanie uogólnionej miastonii (gMG), klasa MGFA IIa–IVb; • seropozytywność dla przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK; • niewystarczająca odpowiedź na aktualną stabilną standardową terapię gMG według oceny badacza.				

³³ Analiza interwałowa została przeprowadzona, gdy pierwszych 7 (z 8 zarejestrowanych) chorych z kohorty 1 ukończyło 24. tydzień fazy aktywnego leczenia.

<i>Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025, EMA 2025)</i>		
Kryteria wykluczenia:		
• b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		NIP + SOC
Liczba chorych		7
Mężczyźni, n (%)		1 (14,3)
Wiek [lata]	Średnia (SD) [lata]	14,1 (1,86)
	Zakres	12; 16
Rasa, n (%)	Azjatycka	4 (57,1)
	Nieznana	2 (28,6)
	Czarna lub Afroamerykańska	1 (14,3)
	Biała	0 (0,0)
	Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Inne niż latynoskie lub hiszpańskie	5 (71,4)
	Latynoskie lub hiszpańskie	1 (14,3)
	Nieznane	1 (14,3)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	58,19 (26,74)
Typ autoprzeciwciał, n (%)	AChR	7 (100,0)
Całkowity wynik MG-ADL	Średnia (SD)	4,29 (2,43)
Całkowity wynik QMG	Średnia (SD)	12,50 (3,71)
Czas trwania MG, [lata]	Średnia (SD)	4,44 (3,65)
Wiek wystąpienia MG, [lata]	Średnia (SD)	9,70 (4,31)
Klasa MGFA, n (%)	IIa	4 (57,1)
	IIb	0 (0,0)
	IIIa	2 (28,6)
	IIIb	1 (14,3)
	IVa	0 (0,0)
	IVb	0 (0,0)
Uczestnicy przyjmujący ≥1	Ogółem	7 (100,0)
	Leki immunosupresyjne	6 (85,7)

Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025, EMA 2025)		
skojarzony lek na MG, n (%)	Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego	5 (71,4)
	Inne leki działające na układ nerwowy**	3 (42,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: Faza główna badania: - nipokalimab dawka początkowa: 30 mg/kg i.v. w tygodniu 0. (dzień 1.); dawka podtrzymująca: 15 mg/kg i.v. Q2W od tygodnia 2. do tygodnia 22. Faza przedłużona badania: - nipokalimab 15 mg/kg i.v. Q2W lub nipokalimab: 30 mg/kg i.v. co 2 tyg.. Leczenie wspomagające: - wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali jednocześnie leczenie standardowe obejmujące tj. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego lub inne leki działające na układ nerwowy**		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - całkowite stężenie IgG w surowicy; - zmiana wyniku MG-ADL; - zmiana wyniku QMG. - profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: - inne, niespełniające kryteriów włączenia do analizy zgodnie z <i>Zasadami ekstrakcji</i>.		

*badanie na moment tworzenia raportu nie zostało jeszcze zakończone. Ocenę przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego, ponieważ nie opublikowano jeszcze pełnego tekstu, może ona więc ulec zmianie

**obejmuje inhibitory AChE: pirydostygminę i bromek pirydostygminy

^Aktywna faza w badaniu dotyczy 2 kohort: kohorta 1 obejmuje nastoletnich chorych z gMG w wieku od 12 do <18 r.ż., a kohorta 2 obejmuje dzieci z gMG w wieku od 2 do <12 r.ż.

17.9.3. Ocena jakości badań randomizowanych

17.9.4. Vivacity-MG3

Tabela 80.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Vivacity-MG3*, wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Vivacity-MG3</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Vivacity-MG3
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasklepionych danych końcowych?	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

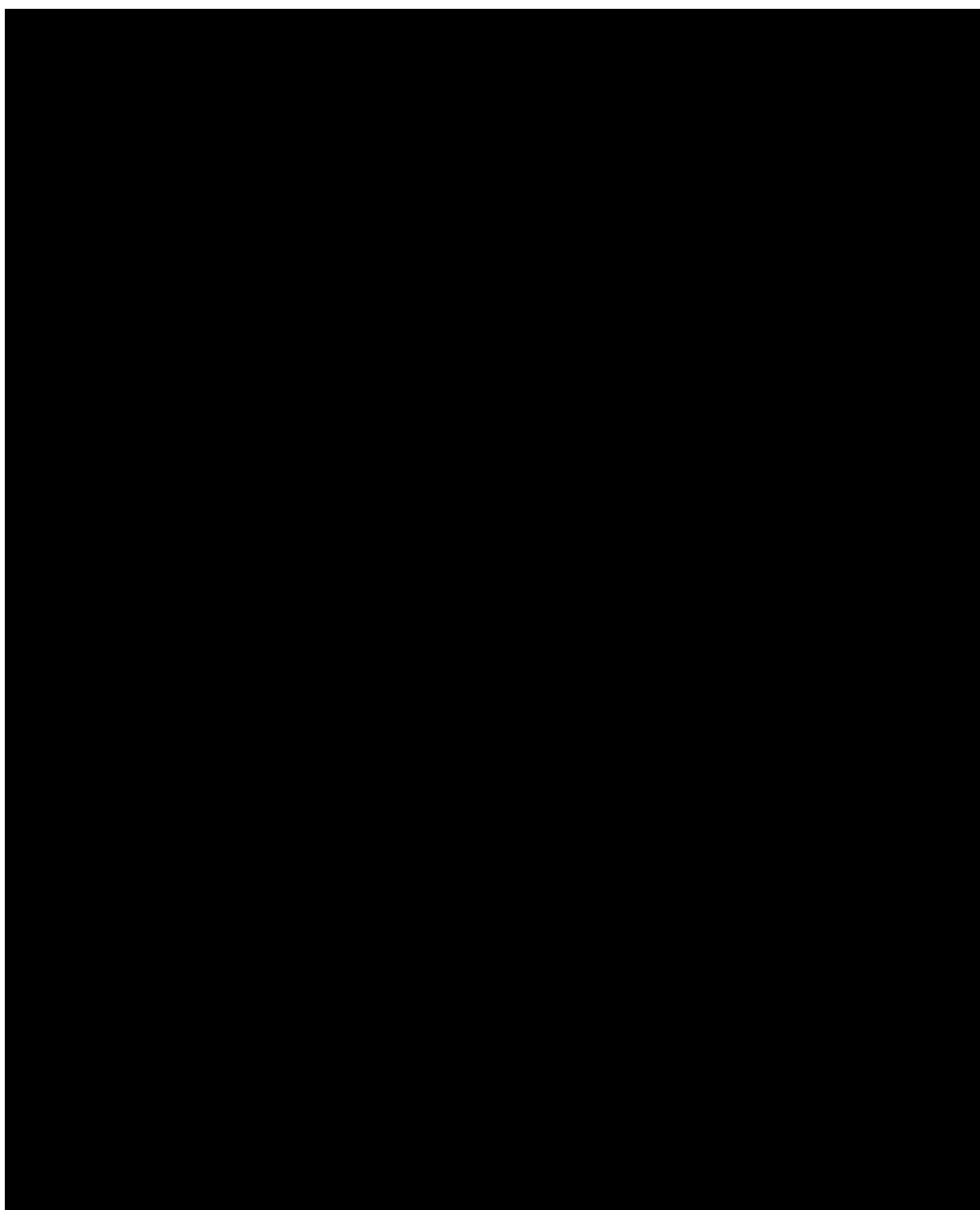
Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

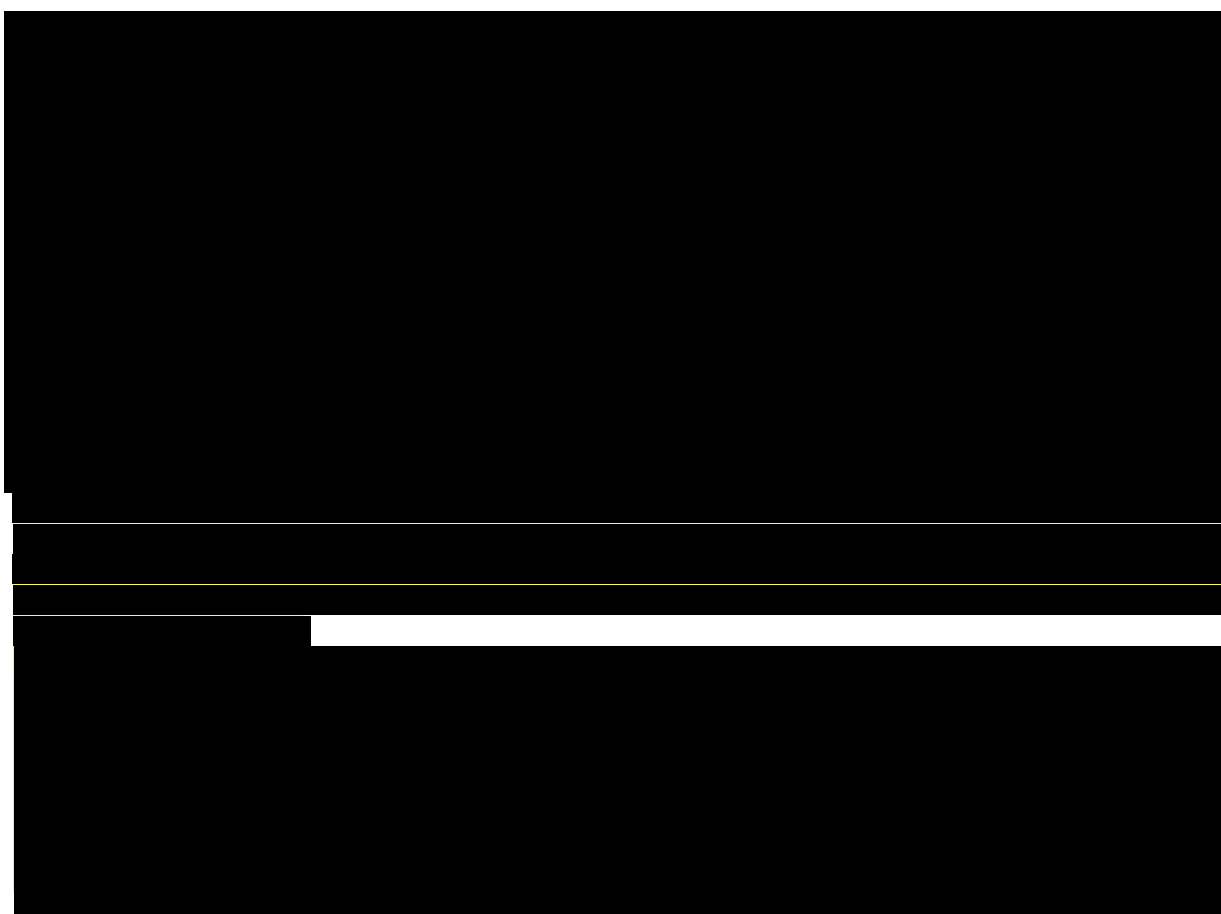
Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





17.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 82.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 83.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie ma zastosowania
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 84.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 85.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzono prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 86.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	chorzy ze szpitala		
	brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	brak opisu		
	tak	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	nie	
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*
	opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia	

Tabela 87.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	z innego środowiska (z innej populacji)	
	nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	ustrukturyzowany wywiad	*
	raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	tak	*
	nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	łączenie zapisów	*	
	raportowane przez chorego		
	nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	< ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	nie określono		

Tabela 88.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasklepionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

Źródło: Stern 2019

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji

(ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 89.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

17.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 90.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 91.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

17.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 92.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Rozdziały 3.4, 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Rozdziały 3.4.4.1, 17.6 i 17.7
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdziały 4-11 i 17.1, 17.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdziały 3 (3.4), 3.5.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdziały 3.4.1, 3.5.1, 17.4 oraz 17.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Rozdziały 3 (3.4), 3.5.6, 17.3.1
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Rozdział 17.9, 17.3.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Rozdział 17.9, 17.3.2
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Rozdział 17.9, 17.3.2
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Rozdziały 4-11 i 17.1, 17.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Rozdziały 12 i 13

18. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	27
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	41
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	44
	
Tabela 5. Podsumowanie badań włączonych do porównania pośredniego zgodnie ze schematem PICOS	58
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach	64
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	68
	
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	79
	
Tabela 11. Zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i> [^]	87
Tabela 12. Częstość występowania kontroli choroby w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-</i> <i>MG3</i> [^]	92
Tabela 13. Mediana czasu utrzymania kontroli choroby w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	95

Tabela 14. Częstość występowania minimalnej ekspresji objawów – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	97
Tabela 15. Mediana czasu utrzymania MSE – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	98
Tabela 16. Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i> [^]	100
Tabela 17. Częstość występowania poprawy wyniku całkowitego w skali QMG – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	104
Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	106
Tabela 19. Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	107
Tabela 20. Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia względem wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	109
Tabela 21. Częstość osiągnięcia trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	111
Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w skali PGIS – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	112
Tabela 23. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w skali PGIC – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	113
Tabela 24. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	115
Tabela 25. Średni wynik kwestionariusza TSQM-9 w 24. tygodniu – badanie <i>Vivacity-MG3</i> [*]	116
Tabela 26. Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza MG-QoL15r względem wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	116
Tabela 27. Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	118

Tabela 28. Częstość osiągnięcia i utrzymania MCI w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	119
Tabela 29. Czas do wystąpienia MCI w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	120
Tabela 30. Częstość osiągnięcia MSE w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	121
Tabela 31. Czas do wystąpienia MSE w skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	121
Tabela 32. Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	122
Tabela 33. Zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	123
Tabela 34. Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych – badanie <i>Vibrance-mg</i>	126
Tabela 35. Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych – badanie <i>Vibrance-mg</i>	127
Tabela 36. Częstość występowania minimalnej ekspresji objawów – badanie <i>Vibrance-mg</i>	128
Tabela 37. Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych – badanie <i>Vibrance-mg</i>	128
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	132
Tabela 39. Ciężkie TEAE – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	135
Tabela 40. Najczęściej zgłaszane TEAE – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	140
Tabela 41. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	142
Tabela 42. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	144
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>Vibrance-mg</i>	146
Tabela 44. TEAE – badanie <i>Vibrance-mg</i>	146

Tabela 45. Dane dotyczące skuteczności – wynik w skali MG-ADL.....149

Tabela 46. Dane dotyczące skuteczności – wynik w skali QMG152

The content of Tabela 45 and Tabela 46 has been redacted with black bars.

Tabela 56. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Imaavy®171

Tabela 57. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach *ADRReports*, *WHO UMC* oraz *FAERS* u chorych leczonych produktem leczniczym Imaavy®174

Tabela 58. Ocena skuteczności terapii NIP+SOC.....182

Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa terapii NIP+SOC.....182

Tabela 60. Zmiana stężenia cholesterolu, albuminy, ciśnienia krwi – badanie *Vivacity-MG*203

Tabela 61. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie *Vivacity-MG3 OLE*207

Tabela 62. Zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG</i> ^A	214
Tabela 63. Częstość występowania kontroli choroby wg skali MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG</i>	215
Tabela 64. Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG</i> ^A	216
Tabela 65. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza MG-QoL-15r w stosunku do wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG</i>	217
Tabela 66. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>Vivacity-MG</i>	220
Tabela 67. Częstość zgłaszania AESI – badanie <i>Vivacity-MG</i>	224
Tabela 68. Najczęściej zgłaszane TEAE – badanie <i>Vivacity-MG</i>	226
Tabela 69. Charakterystyka włączonych badań – metodyka	232
Tabela 70. Charakterystyka włączonych badań – dane demograficzne	233
Tabela 71. Charakterystyka włączonych badań – dane demograficzne cd.	235
Tabela 72. Charakterystyka włączonych badań – dane demograficzne dotyczące MG	236
Tabela 73. Charakterystyka włączonych badań – kryteria włączenia i wykluczenia z badań	237
Tabela 74. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed	239
Tabela 75. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase	239
Tabela 76. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library	240
Tabela 77. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	240

Tabela 78. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu	242
Tabela 79. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	249
Tabela 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Vivacity-MG3</i> , wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	266
	
Tabela 82. Kryteria Cook.....	270
Tabela 83. Skala AMSTAR 2.....	271
Tabela 84. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	273
Tabela 85. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	273
Tabela 86. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	275
Tabela 87. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	276
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	277
Tabela 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	280
Tabela 90. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	281
Tabela 91. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	281
Tabela 92. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	282
Tabela 94. Powody wykluczenia badań dla NIP na podstawie ich pełnych tekstów	296

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	31
Rysunek 2. Schemat badania <i>Vivacity-MG3</i>	36
Rysunek 3. Schemat badania <i>Vibrance-mg</i>	37
Rysunek 4. Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali MG-ADL względem wartości początkowych w czasie 24. tygodni – badanie <i>Vivacity-MG3*</i>	89
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy wyniku o ≥ 1 punkt w skali MG-ADL w czasie 24 tygodni na poziomie poszczególnych domen – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	90
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy o ≥ 2 pkt w skali MG-ADL w czasie 24 tygodni na poziomie poszczególnych domen – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	90
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo osiągnięcia MWPI (≥ 2 punkty poprawy) w 24. tygodniu w podskali ocznej MG-ADL – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	96
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku całkowitego QMG względem wartości początkowych w czasie 24. tygodni – badanie <i>Vivacity-MG3*</i>	99
Rysunek 9. Osiągnięcie odpowiedzi w ramach poszczególnych domen skali QMG – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	102
Rysunek 10. Osiągnięcie odpowiedzi w ramach domen QMG – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	103
Rysunek 11. Najwcześniejszy tydzień poprawy QMG-3 – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	105
Rysunek 12. Model regresji wielokrotnej – czynniki predykcyjne	107
Rysunek 13. Mediana (IQR) zmiany stężenia IgG względem wartości początkowych w tyg. 24 w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	108
Rysunek 14. Procentowa zmiana stężenia IgG w 24 tyg. względem wartości początkowych w badaniu <i>Vivacity-MG3*</i> – analiza w podgrupach	108

Rysunek 15. Średnia zmiana w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących zmęczenia względem wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	110
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej MWPI w wynikach kwestionariusza Neuro-QoL dotyczących oceny zmęczenia – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	112
Rysunek 17. Częstość występowania odpowiedzi w skali PGIC	114
Rysunek 18. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej – badanie <i>Vivacity-MG3</i>	115
Rysunek 19. Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali MG-ADL względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	118
Rysunek 20. Częstość osiągnięcia MCI w skali MG-ADL w czasie 48. tygodni obserwacji – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	120
Rysunek 21. Częstość osiągnięcia MSE w skali MG-ADL w czasie 48. tygodni obserwacji – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	121
Rysunek 22. Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali QMG względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	123
Rysunek 23. Średnia całkowitego stężenia IgG względem wartości początkowych w czasie 60. tygodni – badanie <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	124
Rysunek 24. Zmiana stężenia IgG w surowicy w badaniu <i>Vibrance-mg</i>	126
Rysunek 25. Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych w badaniu <i>Vibrance-mg</i>	127
Rysunek 26. Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych w badaniu <i>Vibrance-mg</i>	129
Rysunek 27. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – imputacja MMRM MAR z korektą delta w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	196
Rysunek 28. Wskaźniki odpowiedzi dla wyniku całkowitego w skali MG-ADL i QMG w fazie podwójnie zaślepionej*	198

Rysunek 29. Odsetek chorych z poprawą wyniku MG-ADL ≥ 1 pkt od 1. dnia do 24. tygodnia w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	199
Rysunek 30. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – analiza w podgrupach w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	200
Rysunek 31. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 22., 23. i 24. – analiza w podgrupach w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	201
Rysunek 32. Zmiana stężenia subklas IgG względem wartości początkowych w tyg. 24 w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	202
Rysunek 33. Średnie wartości stężenia lipidów w badaniu <i>Vivacity-MG3</i>	204
Rysunek 34. Średnie wartości stężenia lipidów w badaniu <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	205
Rysunek 35. Ryzyko CV w badaniu <i>Vivacity-MG3 OLE</i>	206
Rysunek 36. Częstość zmiany klasyfikacji klinicznej MGFA na podstawie stanu po leczeniu względem wartości początkowej do 8. tyg. – badanie <i>Vivacity-MG</i>	218
Rysunek 37. Średnie stężenie całkowitego cholesterolu, LDL i HDL – badanie <i>Vivacity-MG</i>	229
Rysunek 38. Średnie stężenie albuminy – badanie <i>Vivacity-MG</i>	230
	
	
Rysunek 40 Zmiana wyniku w skali QMG względem wartości początkowych dla porównania aktywnych terapii vs placebo	253
Rysunek 41. Zmiana wyniku w skali MG-ADL względem wartości początkowych dla porównania aktywnych terapii vs placebo	254
Rysunek 42. Poprawa o ≥ 3 . i ≥ 5 . punktów w skalach QMG oraz MG-ADL w grupie chorych leczonych aktywną terapią w porównaniu z placebo*	254

Rysunek 43. Szacunkowe wartości NNT dla poszczególnych terapii w porównaniu z placebo.....	255
--	-----

20. Bibliografia

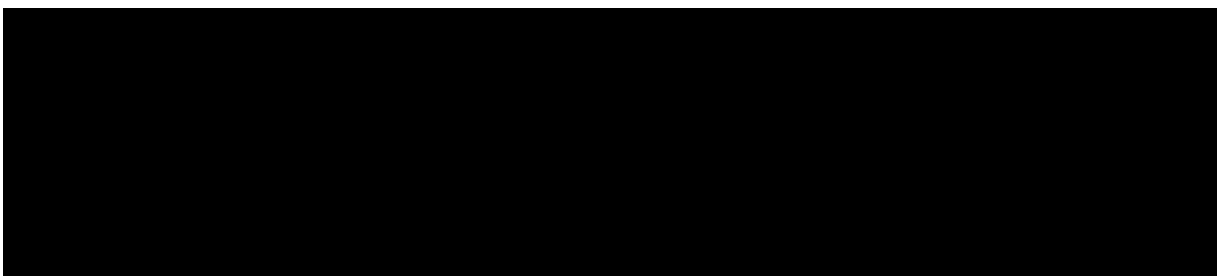
20.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

20.1.1. SLR dla nipokalimabu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Akhtar 2025	Akhtar M., Akhtar M., Farooqi H. i in. Efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with Myasthenia gravis: An updated systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2025 Jul; 254:108910.
Chen 2023	Chen H., Qiu Y., Yin Z. i in. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. Front Immunol. 2023 Nov 8; 14:1280226.
Gilhus 2025	Gilhus N., Jacob S., Hashim M., Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons, J. Comp.Eff.Res. (2025) e250009
Jacob 2026	Jacob S., Hashim M., Hutton B. i in., Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis, Adv Ther 2026
Li 2024	Li J., Wu X., Chu T. i in. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurology (2024) 271:2298–2308
Ma 2024	Ma Y., Nie X., Zhu G i in. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2024 May;271(5):2298-2308.
Zhong 2024	Zhong H.; Li Z.; Li X. i in. Initiation response maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Neurology (2024) 15 Article Number: 1479685.
Badania pierwotne włączone do analizy	
ab. konf. Dimachkie 2025	Dimachkie M., Farmakidis C. i in., Symptom Severity Assessment Using Quantitative Myasthenia Gravis Items and Domains in a 24-week, Phase 3 Study (Vivacity-MG3) of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; San Francisco, CA, USA; October 29–November 1, 2025
ab. konf. Antozzi 2025	Antozzi C.; Vu T.; Ramchandren S.; Nowak R. i in. Long-term Safety and Efficacy of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis: Vivacity-MG3 Open-label Extension Phase Results. Neurology (2025) 104:7 Supplement 1. Date of Publication: 1 Apr 2025
ab. konf. Beydoun 2025	Beydoun S., Ait-Tihyaty M. i in., Composite Response to Nipocalimab Based on Both Myasthenia Gravis Activity of Daily Living and Quantitative MG Scores in Patients with Generalized Myasthenia Gravis" American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; San Francisco, CA, USA; October 29–November 1, 2025
ab. konf. Claeys 2025a	Claeys K., Gandhi K., Ait-Tihyaty M., Efficacy of Nipocalimab in adult patients with moderate to severe ocular manifestations of gMG in phase 3 VIVACITY-MG3, European Journal of Neurology (2025) 32 Supplement 1

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Nowak 2024	Nowak R., Ait-Tihyaty M., Turkoz I. i in. Post-hoc Evaluation of the Clinical Effects of Nipocalimab, a New Neonatal Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Scientific Session of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting, Savannah, Georgia, October 15-18, 2024. Fragment Crystallizable Block Blocker, Over Time in the Vivacity.
ab. konf. Ramchandren 2025	Ramchandren S. in., Efficacy of Nipocalimab, a Novel Neonatal Fragment Crystallizable Receptor Blocker, as Measured using Quantitative Myasthenia Gravis Assessment: Findings from the Phase 3 Placebo-Controlled Vivacity-MG3 Study, American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 5–9, 2025
ab. konf. Silvestri 2025	Silvestri N., Ait-Tihyaty M., Gandhi K. i in. Analysis of Long-Term Efficacy of Nipocalimab in Myasthenia Gravis: OpenLabel Extension of the Vivacity-MG3 Trial. 11th Congress of the European Academy of Neurology; June 21–24, 2025; Helsinki, Finland.
ab. konf. Strober 2025	Strober J.; Black S.; Ramchandren S. i in. Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vibrance-MG clinical study. Clinical Neurophysiology (2025) 176 Article Number: 2110868.
ab. konf. Vicente 2025	Vicente E. Pease S., Imran N. i in. Assessment of Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Vivacity-MG3 Study of Nipocalimab in gMG. Presented at the 11th Congress of the European Academy of Neurology; June 21–24, 2025; Helsinki, Finland
ab. konf. Vissing 2025	Vissing J., Gandhi K., Pease S. i in. Fatigue Assessed by Neuro-QoL in Phase 3 Vivacity-MG3 Trial of Nipocalimab vs Placebo in Generalized M. 11th Congress of the European Academy of Neurology; June 21–24, 2025; Helsinki, Finland
ab.konf. Farmakidis 2024	Farmakidis C., Gandhi K., Ait-Tihyaty M., Symptom Severity Assessment Using MG-ADL Items and Domains in a 24-week, Phase 3 Study (Vivacity) of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis, Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Scientific Session of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting, Savannah, Georgia, October 15-18, 2024.
ab.konf. Katzberg 2025	Katzberg H., Ait-Tihyaty M., Ibrahim Turkoz, Gandhi K. i in., Safety Profile of Nipocalimab, a New Neonatal Fragment Crystallizable Receptor Blocker in the Phase 3 Vivacity Study, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; San Francisco, CA, USA; October 29–November 1, 2025
ab.konf. Vicente 2025a	Vicente E., Turkoz M., Gandhi K. i in., Predictors of Composite Response in Myasthenia Gravis Based on Patient and Clinician-Reported Assessments—In Vivacity-MG3 Phase 3 Trial, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; San Francisco, CA, USA; October 29–November 1, 2025.
ab.konf. Vu 2024	"Vu T., Antozzi C., Ramchandren S., Efficacy and Safety of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Top Line Results from the Double-Blind, PlaceboControlled, Randomized Phase 3 Vivacity-MG3 study, Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Scientific Session of the American Association of Neuromuscul ar & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting, Savannah, Georgia, October 15-18, 2024
Antozzi 2025	Antozzi C., Vu T., Ramchandren S. i in. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2025 Feb;24(2):105-116.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 4.05.2026 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Imaavy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imaavy®
EMA 2025	EMA, Assessment report Imaavy®, 3 November 2025, 1-178
FAERS 2026	FDA Adverse Reporting System (FAERS) Public Dashboard for Drugs and Biologics https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis (data dostępu: 4.05.2026 r.)
FDA 2025	Food and Drug Administration, Imaavy® (nipokalimab), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761430s000lbl.pdf (data dostępu: 4.05.2026 r.)
WHO UMC 2026	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Imaavy®, 2026, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 4.05.2026 r.)



20.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA – SLR dla nipokalimabu

Tabela 93.
Powody wykluczenia badań dla NIP na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Alfaidi 2024	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Alfaidi N., Karmastaji S., Matic A. i Bril V. FcRn Inhibitor Therapies in Neurologic Diseases. CNS Drugs. 2024 Jun;38(6):425-441.
Antozzi 2025a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Antozzi C. i Fitzgibbon M. An evaluation of nipocalimab for the treatment of generalized myasthenia gravis. Expert Opin Biol Ther. 2025 Sep 29.
Bhandari 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bhandari V.i Bril V. FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. Frontiers in Neurology (2023) 14 Article Number: 1229112.
Dalakas 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Dalakas M. i Spaeth P. The importance of FcRn in neuro-immunotherapies: From IgG catabolism, FCGRT gene polymorphisms, IVIg dosing and efficiency to specific FcRn inhibitors. Therapeutic Advances in Neurological Disorders (2021) 14.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Gklinos 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Gklinos P. Papadopoulou M. Stanulovic V. i in. Monoclonal antibodies as neurological therapeutics. Pharmaceuticals (2021) 14:2 (1-31) Article Number: 92
Hussain 2025	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (komentarz)	Hussain J. M., Ashfaq A., Shahid A. i Mudassir F., Nipocalimab-aahu in generalised myasthenia gravis: A new Fc receptor-targeted option for antibody-positive patients, ibrain 2025, 11(4): 524-530
Jacob 2025	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego włączonego do analizy w formie publikacji pełnotekstowej (Jacob 2026)	Jacob S., Hashim M., Hutton B. i in., Comparative efficacy of nipocalimab and other FcRn blocker therapies in generalized myasthenia gravis, Oral ePresentation at 11th European Academy of Neurology (EAN) Congress 2025,. EPR-301 (Vol. 14)
Pesa 2024	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano NIP	Pesa J., Choudhry Z., de Courcy J. i in. Clinical characteristics and impairment of activities of daily living among patients with myasthenia gravis with differing degrees of muscle weakness: a real-world study of patients in the US and five European countries. BMC Neurol. 2024 Oct 12;24(1):385.
Pesa 2025	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano NIP	Pesa J., Choudhry Z., de Courcy J. i in. Factors associated with increased severity of generalized myasthenia gravis among patients in the United States and Europe. Sci Rep. 2025 Apr 1;15(1):11108.
Raborn 2025	Niewłaściwa metodyka	Nie wyodrębniono danych w podziale na grupę badaną i kontrolną, analiza łączna	Raborn A., Savord A., Houts C. i in. Psychometric analysis of the Neuro-QoL Fatigue in generalized Myasthenia Gravis (gMG) using data from a phase 3 trial. Qual Life Res. 2025 Sep;34(9):2577-2589.
Samara 2026	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (komentarz)	Samara V. C., Thottempudi N., Franke O. i Tabaac B. J., Novel Therapies for Generalized Myasthenia Gravis: Insights Into FcRn and Complement Inhibition, American Journal of Therapeutics 2026, 33(1): e46-e49
Zhu 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zhu L., Hou H., Wang S. i in. FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. Neural Regen Res. 2023 Aug;18(8):1637-1644.

20.3.

20.4. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
Albazli 2020	Albazli K., Kaminski H., Howard J., Jr. Complement Inhibitor Therapy for Myasthenia Gravis. Front Immunol. 2020; 11:917.

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Imaavy® (nipokalimab) w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2026
Antozzi 2024	Antozzi C., Guptill J., Bril V. i in. Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Results From the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. <i>Neurology</i> . 2024 Jan 23;102(2):e207937.
Antozzi 2025a	Antozzi C, Fitzgibbon M. An evaluation of nipocalimab for the treatment of generalized myasthenia gravis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2025 Sep 30:1-12.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
AWA Ultomiris 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”, Analiza weryfikacyjna, 25 lipca 2024 r., 1-77
AWA Vyvgart 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0) Analiza weryfikacyjna, 09.2023 r., 1-65
AWMF 2023	Wiendl H., Abicht A., Chan A. i in. Guideline for the management of myasthenic syndromes <i>Therapeutic Advances Neurological Disorders</i> (2023), Vol. 16: 1–31
Behbehani 2023	Behbehani R. Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. <i>Eye Brain</i> . 2023; 15:1-13.
Boscoe 2019	Boscoe A., Xin H., L’Italien G., Harris L., Cutter G. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. <i>J Clin Neuromuscul Dis</i> . 2019;20(4):173-181.
Brauner 2020	Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA. i in. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. <i>JAMA Neurol</i> . 2020;77(8):974-981.
Claeys 2025	Claeys K., Ait-Tihuaty, Gandhi K. Efficacy of Nipocalimab in Open-Label Extension in Patients Transitioned from Placebo: Results from Vivacity-MG3 Trial. 11th Congress of the European Academy of Neurology; June 21–24, 2025; Helsinki, Finland
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA Soliris	EMA. Soliris (eculizumab): EPAR - product information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf Published 2023. (data dostępu: 05.05.2026 r.)
EMA Ultomiris	EMA. Ultomiris (ravulizumab): EPAR - product information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf Published 2024. (data dostępu: 05.05.2026 r.)
EMA Zilbrysq	EMA. Zilbrysq (zilucoplan): EPAR - product information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_en.pdf Published 2024. (data dostępu: 05.05.2026 r.).
Gilhus 2019	Gilhus N., Tzartos S., Evoli A., i in., Myasthenia gravis. <i>Nat Rev Dis Primers</i> . 2019 May 2;5(1):30
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 05.05.2026 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016.
Jackson 2023	Jackson K., Parthan A., Lauher-Charest M., i in., Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. <i>Neurol Ther.</i> 2023 Feb;12(1):107-128
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. <i>Cancer investigation</i> , 2004, 22 (2): 262-270.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005,61(3): 687-694
Janssen 2024	Janssen Research & Development, LLC. Clinical Study Report: Study Number: MOM-M281-011; Study Phase 3 [Date: 9 May 2024]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622 (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Konsensus ekspertów 2023	Kostera-Pruszczyk A., Rejdak K., Słowik A. 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
Llabrés 2005	Llabrés M., Molina-Martinez F., Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.</i> 2005;76(9):1297-1300.
Menon 2022	Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. <i>Drugs.</i> 2022;82(8):865-887.
Moniz Dionisio 2025	Moniz Dionisio J., Ambrose P., Burke G. i in. Efgartigimod efficacy and safety in refractory myasthenia gravis: UK's first real-world experience. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2025.
Muppidi 2022	Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, i in. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. <i>Muscle Nerve.</i> 2022;65(6):630-639.
Muppidi 2024	Muppidi S, Howard J, Murai H, i in. Achievement of Minimal Symptom Expression and Effect on Disease-specific Measures in Acetylcholine Receptor Antibody-positive Participants with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Efgartigimod in ADAPT/ADAPT+ (P10-11.009). Presented at: <i>Neurology 2024.</i>
Muppidi 2025	Muppidi S. i in., Efficacy and Safety of Nipocalimab vs Efgartigimod in a Randomized, Open-label, Phase 3b, Interventional Trial Including Within Class Switching From Efgartigimod to Nipocalimab (EPIC): Study Design. Poster presentation at the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Scientific Session and the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting (MGFA Poster #17 and AANEM Poster #170). October 2025.
NICE 2024	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 23 October 2025 https://www.nice.org.uk/process/pmg20 (data dostępu: 05.05.2026 r.)
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.
Pane 2024	Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. <i>J Neurol.</i> 2024;271(9):6209-6219.
Phillippo 2016	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., NICE DSU TSD 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions To NICE. Available at:

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
	https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted (last accessed 3rd February 2023), 2016
Phillippo 2018	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. Med Decis Making.;38(2):200–11, 2018
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 an updated guideline for reporting systematic reviews
PRISMA 2020a	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only, https://www.prisma-statement.org/s/PRISMA_2020_flow_diagram_updated_SRs_v2-dbrh.docx , (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Uzgodniona treść Programu lekowego	Uzgodniony projekt zmian w zapisach Programu lekowego leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)
Prudlo 2007	Prudlo J., Koenig J., Ermert S., Juhasz J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. European journal of neurology. 2007;14(3):321-326.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Smith 2025	Smith G., Orlovic M, Wolfe G. i in. Network Meta-Analysis of Treatment Options in Generalized Myasthenia Gravis: Evaluating the Comparative Effectiveness of Emerging Immunomodulatory Therapies. Presented at Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 15th International Conference on Myasthenia Gravis and Related Disorders; May 13-15, 2025; The Hague, The Netherlands
Stern 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Suzuki 2024	Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, et al. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. Neurol Clin Pract. 2024;14(3):e200276.
Twork 2010	Twork S., Wiesmeth S., Klewer J., Pöhlau D., Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. Health and quality of life outcomes. 2010;8:1-10.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wells 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2009
Zhu 2023	Zhu L., Hou H., Wang S., i in., FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. Neural Regen Res. 2023 Aug;18(8):1637-1644