

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

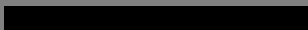
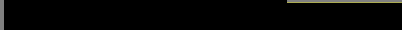
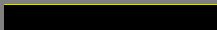
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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 problemu decyzyjnego 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
  	
	• Wyszukiwanie i opis wytycznych i rekomendacji finansowych • Podsumowanie opisu wytycznych klinicznych • Aktualna praktyka kliniczna i finansowanie leków w Polsce • Obciążenie chorobą • Niezaspokojona potrzeba medyczna • Opis wyboru komparatorów • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych • Rodzaj i jakość dowodów
	• Opis problemu zdrowotnego • Opis interwencji • Opis komparatorów • Oszacowanie liczebności populacji • Skale i kwestionariusze

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	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.6. Epidemiologia	26
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	29
4.1. Wytyczne kliniczne.....	29
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie terapii w Polsce	53
4.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna	59
4.3.1. Obciążenie chorobą	59
4.3.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna.....	61
5. Interwencja – nipokalimab	66

5.1. Nipokalimab – odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną	71
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania NIP	72
6. Wybór komparatorów.....	75
6.1. Komparatory	79
7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	87
7.1. Monitorowanie postępów choroby	89
8. Rodzaj i jakość dowodów	91
8.1. Kierunki analiz – PICOS.....	92
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
9. Załączniki	96
9.1. Skale i kwestionariusze stosowane w ocenie chorych z MG	96
10. Spis tabel	101
11. Bibliografia.....	102

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	merkaptopuryna
AB	ang. Actual Benefit – rzeczywista korzyść
ABN	ang. Association of British Neurologists – Brytyjskie Stowarzyszenie Neurologów
AChE	ang. acetylcholinesterase – acetylocholinoesteraza
AChR	ang. acetylcholine receptor – receptor acetylocholiny
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 związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4
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
ARAB	ang. Acetylcholine Receptor Autoantibodies – przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinowemu
ATC	ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System – System Klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej
AWMF	ang. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) – Zrzeszenie Naukowych Towarzystw Medycznych w Niemczech
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
AWTTC	ang. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
AZA	azatiopryna
BMI	ang. Body Mass Index – wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – kanadyjska agencja leków
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChE	ang. cholinesterase – esteraza cholinowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
EFG	efgartigimod alfa
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EPP	ang. endplate potential – potencjał płytki mięśniowo-nerwowej
EQ-5D-5L	ang. European Quality of Life-5 Dimensions – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. European Quality Visual Analogue Scale – europejska wizualna skala analogowa jakości życia
FcRn	ang. neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor – noworodkowy receptor Fc

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	ang. generalized myasthenia gravis – uogólniona <i>miastenia gravis</i> (rzekomoporaźna)
HADS	ang. Hospital Anxiety and Depression Scale – skala oceny lęku i depresji.
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. Health-Related Quality of Life – jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
HUI3	ang. Health Utilities Index Mark 3 – narzędzie do oceny stanu zdrowia i jakości życia
i.v.	ang. intravenous – dożylnie
IAB	ang. Improvement in Actual Benefit (fr. Amélioration du Service Médical Rendu) – poprawa rzeczywistej korzyści
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICG	ang. International Consensus Guidance – międzynarodowe zalecenia uzgodnione przez ekspertów
IgA	immunoglobulina typu A
IgE	immunoglobulina typu E
IgG	immunoglobulina typu G
IgM	immunoglobulina typu M
IVIg	ang. intravenous immunoglobulin – immunoglobulina w podaniu dożylnym
LRP4	ang. lipoprotein-related protein receptor 4 – receptor białka 4 związanego z lipoproteiną o niskiej gęstości
mc.	masa ciała
mEPP	ang. miniature endplate potential – miniaturowy potencjał płytki mięśniowo-nerwowej
MG	ang. myasthenia gravis – miastenia (rzekomoporaźna)
MG-ADL	ang. myasthenia gravis activities of daily living – skala aktywności życia codziennego u chorych z miastenią
MGC	ang. Myasthenia Gravis Composite – złożona skala oceny miastenii
MGFA	ang. Myasthenia Gravis Foundation of America – amerykańska fundacja ds. miastenii gravis
MG-QoL15r	ang. revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale – Zrewidowana 15-punktowa Skala jakości Życia w Miastonii
MMF	mykofenolan mofetylu
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MuSK	ang. muscle-specific tyrosine kinase – kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
Neuro-QoL-Fatigue	ang. Quality of Life in Neurological Disorders – Fatigue Scale – narzędzie do oceny zmęczenia u osób z chorobami neurologicznymi

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIP	nipokalimab
NMRC	niem. Neuromuskulair referentiecentrum – Referencyjne Centrum Chorób Nerwowo-Mięśniowych
ODP	odpłatność
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGI-C	ang. Patient Global Impression of Change – Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Chorego
PGI-S	ang. Patient Global Impression of Severity – ogólna ocena nasilenia objawów przez chorych
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	Program lekowy
PLEX	ang. plasma exchange – wymiana osocza
PML	ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PRO	ang. patient reported outcomes – wyniki raportowane przez chorych
PSSND	ang. Portuguese Society for the Study of Neuromuscular Disease – portugalskie towarzystwo badań nad chorobami nerwowo-mięśniowymi
QMG	ang. quantitative myasthenia gravis – ilościowa skala oceny miastonii
RAW	rawulizumab
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SFEMG	ang. single-fiber electromyography – elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego
SH	grupa tiolowa
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcjum ds. leków
SOC	ang. Standard of Care – konwencjonalne leczenie standardowe
TACI	ang. transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor – aktywator transbłonowy i modulator wapnia oraz interaktor ligandu cyklofiliny
TK	tomografia komputerowa
TLI	Technologie Lekowe o wysokim poziomie Innowacyjności
TSQM-9	ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Farmakologicznego
USD	ang. United States Dollar – dolar amerykański
VGCC	ang. voltage-gated calcium channel – napięciowo-zależne kanały wapniowe
VGNAC	ang. voltage-gated sodium channel – napięciowo-zależne kanały sodowe
ZOMZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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 acetylocholino (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 acetylocholino lub receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. Okolo 85% wszystkich chorych z gMG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR, a okolo 5–8% na obecność przeciwciał anty-MuSK.

Objawy:

- postać oczna – opadające powieki (ptoza), nawracające lub stałe podwójne widzenia (diplopia);
- postać uogólniona – objawy związane z osłabieniem mięśni kończyn górnych i dolnych, opuszkowych czy oddechowych: trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu, upośledzenie funkcji oddechowych i skrajne zmęczenie.

U większości chorych z miastenią oczną, w czasie ok. 2-3 lat dochodzi do wystąpienia innych objawów związanych z osłabieniem mięśni kończyn górnych i dolnych, mięśni opuszkowych czy oddechowych. Objawy odczuwane są przez całe życie chorego, z okresami zaostrzeń i remisji.

Miastenia dotyka m.in. młodych kobiet w wieku poniżej 40 r.ż. Ok. 20% chorych doświadcza potencjalnie zagrażającego życiu przełomu miastenicznego (szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej, wymagające wentylacji mechanicznej).

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.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W omawianej populacji docelowej jako niezaspokojoną potrzebę leczniczą uznaje się:



INTERWENCJA

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

Dawkowanie i sposób podawania:

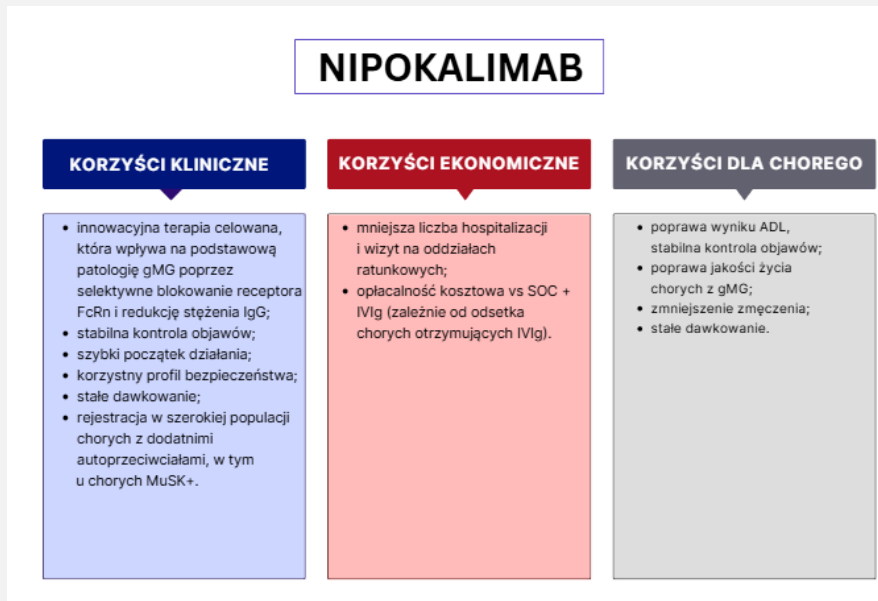
Pojedyncza dawka początkowa 30 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca (co 2 tygodnie) 15 mg/kg mc.

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

Mechanizm działania:

Nipokalimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, zaprojektowanym tak, aby wiązać się z wysokim powinowactwem i selektywnie blokować noworodkowy receptor Fc (FcRn), obniżając w ten sposób stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji odpornościowej, bez powodowania szerokiej immunosupresji.

Nipokalimab może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w gMG



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 miastении w skali MG-ADL;
- ocena nasilenia klinicznych objawów miastении 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).

KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD) [AOTMiT 2016].

Celem APD dla leku Imaavy® (nipokalimab) stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

-
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) 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 acetylocholiny (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) [ChPL Imaavy®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Imaavy®. Populacja docelowa została dodatkowo zawężona² względem wskazania rejestracyjnego zapisami uzgodnionego Programu lekowego.

Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w uzgodnionym Programie lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*) jest przewlekłą, chorobą nerwowo-mięśniową charakteryzująca się zmiennym, zmęczeniowym osłabieniem mięśni i znaczną męczliwością z powodu patogenicznego zaburzenia przekąźnictwa cholinergicznego w złączu nerwowo-mięśniowym, wywołanym przez IgG.

W klasyfikacji ICD-10³ miastenia określana jest kodem G70.0 – Miastenia rzekomoporaźna [Klasyfikacja ICD-10]. Według klasyfikacji ICD-11 miastenia ma kod 8C60 – Miastenia gravis [Raport TLI 2025].

² Zgodnie z treścią ostatecznie zaakceptowanej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) tylko po nieskuteczności stosowania rytuksymabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii rytuksymabem zgodnie z aktualną ChPL.

³ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Poniżej przedstawiono klasyfikację kliniczną miastonii wg Amerykańskiej fundacji ds. miastonii (MGFA).

Tabela 1.
Klasyfikacja kliniczna MGFA

Klasa	Typowe objawy kliniczne
I	Jakiegokolwiek osłabienie mięśni oka, możliwe osłabienie zamykania powiek, siła wszystkich innych mięśni jest normalna
II	Łagodne osłabienie mięśni innych niż gałki ocznej. Może również występować osłabienie mięśni gałki ocznej o dowolnym nasileniu: Ila: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu, może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych. Ilb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu, może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
III	Umiarkowane osłabienie mięśni innych niż mięśnie gałki ocznej, może również występować osłabienie mięśni gałki ocznej o dowolnym nasileniu: IIla: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu, może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych. IIlb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu, może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
IV	Osłabienie o ciężkim nasileniu wpływające na mięśnie inne niż mięśnie gałki ocznej, może również występować osłabienie mięśni gałki ocznej o dowolnym nasileniu: IVa: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu, może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych. IVb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu, może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
V	Intubacja, z wentylacją mechaniczną lub bez, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest stosowana podczas rutynowego postępowania pooperacyjnego. Zastosowanie sondy żywieniowej bez intubacji plasuje chorego w klasie IVb .

Źródło: Jaretzki 2000

Na podstawie obrazu klinicznego można wyodrębnić uogólnioną postać miastonii (ang. *generalized myasthenia gravis*) występującą u 85% chorych i postać wyłącznie oczną występującą rzadko – u 15% [Gilhus 2019, Gilhus 2016]

U około 95% chorych z gMG stwierdza się obecność patogennych autoprzeciwciał klasy IgG skierowanych przeciw białkom złącza nerwowomięśniowego, tj.:

- receptorowi acetylocholiny (AChR) – 85% chorych;
- receptorowi kinazy tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK) – ok. 8% chorych;
- receptorowi białka 4 związanego z lipoproteiną o niskiej gęstości (LRP4) – ok. 1–2% chorych [EMA 2025, Antozzi 2025, Szczeklik 2023].

Pozostałe 5-6% chorych z gMG nie ma znanych autoprzeciwciał i są oni uważani za „seronegatywnych”. Od 50% do 92% chorych pediatrycznych z gMG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR [EMA 2025].

Chorych z MG można również podzielić na podgrupy na podstawie wieku wystąpienia choroby oraz patologii grasicy [Gilhus 2019].

Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Wyróżniane podgrupy MG

Podgrupa	Dodatkowe przeciwciała	Przybliżona częstość występowania [%]	Grasica
Wiek wystąpienia objawów			
Wcześnie, <50 r.ż.	Rzadkie	15-25	Powszechny rozrost
Późno, >50 r.ż.	Powszechne	35-45	Powszechna atrofia
Patologia grasicy			
MG związana z grasiczakiem	Bardzo powszechne	10	Grasiczak typu AB i B

Źródło: Gilhus 2019, Gilhus 2016, Meriggioli 2012, Zhang 2012

3.3. Etiologia i patogeneza

Miastenia jest nabytą autoagresywną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego, a jej patogeneza różni się u poszczególnych chorych w zależności od wykrytych przeciwciał [Konsensus ekspertów 2023, Raport TLI 2025].

W rozwoju gMG pośredniczą patogenne autoprzeciwciała AChR, które mają głównie izotyp immunoglobuliny typu G (IgG) IgG1 lub IgG3 i indukują atak immunologiczny mediowany przez komórki T skierowany na białka w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, powodując zmniejszenie liczby dostępnych receptorów acetylocholinowych. **W konsekwencji, pomimo prawidłowego uwalniania acetylocholin, dochodzi do zmniejszonej wydajności transmisji nerwowo-mięśniowej, osłabienia i męczliwości mięśni szkieletowych** [Raport TLI 2025].

Przeciwciała MuSK należą głównie do klasy IgG4. Przeciwciała IgG4, w przeciwieństwie do przeciwciał IgG1 lub IgG3 związanych z miastenią AChR, nie aktywują kaskady dopełniacza z powodu różnic strukturalnych w regionie Fc. Unikalny mechanizm patogenetyczny miastении MuSK ma istotne konsekwencje, gdyż przeciwciała MuSK nie aktywują dopełniacza a zatem inhibitory dopełniacza nie mają zastosowania w leczeniu tej formy miastении [DeHart-McCoyle 2023, Silvestri 2024].

U osób zdrowych złącze nerwowo-mięśniowe umożliwia neuronowi ruchowemu przekazywanie sygnałów do włókien mięśniowych, powodując skurcz mięśni. Koniec neuronu

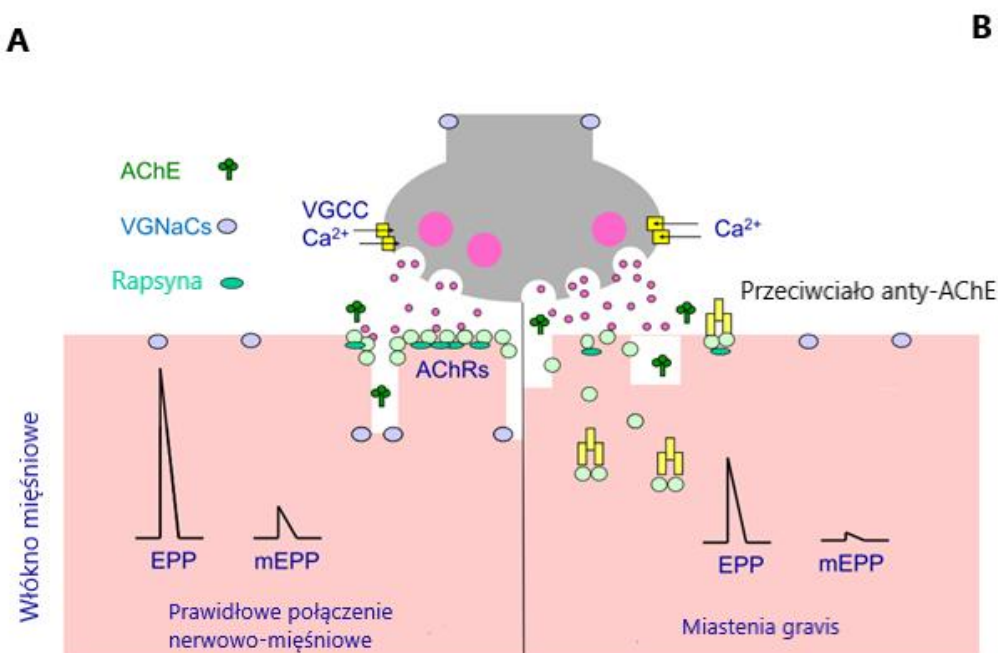
ruchowego uwalnia pęcherzyki synaptyczne zawierające acetylocholinę do szczeliny synaptycznej, które następnie wiążą się z gęsto ułożonymi receptorami AChR na błonie postsynaptycznej włókna mięśniowego (do tworzenia skupisk receptorów na błonie niezbędna jest obecność rapsyny) powodując niewielką, przejściową depolaryzację zwaną miniaturowym potencjałem płytki mięśniowo-nerwowej (mEPP). Gdy amplituda EPP osiągnie określony próg wymagany do aktywacji postsynaptycznych napięciowo-zależnych kanałów sodowych (VGNaC), aby umożliwić dodatkowy napływ jonów sodu, generowany jest potencjał czynnościowy, który wywołuje skurcz mięśnia [Phillips 2016].

W przypadku MG upośledzenie transmisji nerwowej wynika z faktu wiązania się autoprzeciwciał IgG z ważnymi funkcjonalnie białkami w błonie postsynaptycznej, co prowadzi do jej uszkodzenia i bezpośredniego lub pośredniego upośledzenia funkcji AChR. Utrata receptorów powoduje zmniejszenie amplitudy mEPP i EPP, w konsekwencji EPP nie osiąga wymaganego progu i nie powstaje potencjał czynnościowy mięśnia [Phillips 2016].

Na poniższym schemacie przedstawiono transmisję nerwowo-mięśniową u osób zdrowych (A) i chorych z MG (B).

Rysunek 1.

Podsumowanie transmisji nerwowo-mięśniowej u osób zdrowych i z rozpoznaniem MG



Skróty: AChE – acetylocholinoesteraza; AChR – receptor acetylocholiny; Ca²⁺ – wapń; EPP – potencjał płytki mięśniowo-nerwowej; mEPP – miniaturowy potencjał płytki mięśniowo-nerwowej; VGCC – napięciowo-zależne kanały wapniowe; VGNaC – napięciowo-zależne kanały sodowe

Źródło: Phillips 2016

Miastenia rzadko jest dziedziczna, ok. 3,8%–7,1% chorych zgłasza występowanie tej choroby w rodzinie, jednakże badania prowadzone na bliźniętach jednojajowych potwierdzają wpływ genów na rozwój choroby [Ramanujam 2011, Renton 2015]. Przypuszcza się, że u osób z genetyczną podatnością MG mogą wywołać czynniki ryzyka środowiskowego, takie jak stresujące wydarzenia życiowe, zakażenia wirusowe lub leki/toksyny [Bubuioc 2021].

Spośród czynników ryzyka rozwoju MG można wyróżnić następujące typy:

- czynniki niezmiennie: czynniki genetyczne, hormony płciowe, choroby autoimmunologiczne w wywiadzie rodzinnym, nadczynność tarczycy, płeć żeńska u chorych <40 r.ż., płeć męska u chorych >60 r.ż., rasa czarna/Afroamerykanie;
- czynniki środowiskowe: zakażenia, stresujące wydarzenia życiowe (stres psychologiczny) oraz urazy fizyczne (w tym zabiegi chirurgiczne), zaburzenia mikroflory jelitowej, powtarzająca się ekspozycja na pestycydy;
- leczenie farmakologiczne: leki zmieniające odpowiedź immunologiczną (np. inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, D-penicylamina, inhibitory kinazy tyrozynowej, interferony, statyny), leki mające niekorzystny wpływ na przekazywanie impulsów nerwowo-mięśniowych (np. makrolidy, fluorochinolony, aminoglikozydy, penicylina, magnez, blokery neuromięśniowe i środki znieczulające wziewne, leki przeciwpsychotyczne, lit, kortykosteroidy, toksyna botulinowa);
- czynniki kliniczne: miano przeciwciał przeciwko MuSK [Grob 2008, Avidan 2014, Nemet 2014, Qiu 2018, Gilhus 2019, Lazaridis 2020, Samih 2020, Bubuioc 2021, Sheikh 2021, Totzeck 2021].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie kliniczne gMG opiera się na badaniu klinicznym, badaniach serologicznych w kierunku przeciwciał, obrazowaniu grasicy i/lub badaniach neurofizjologicznych [Gilhus 2019]:

1) Badania elektrofizjologiczne:

- elektrostymulacyjna próba męczliwości – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w trakcie stymulacji nerwu (tzw. dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10%);
- elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.

2) Badania laboratoryjne:

- przeciwciała anty-AChR w surowicy;
- przeciwciała anty-MuSK w surowicy;
- przeciwciała anty-LRP4 w surowicy – u chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-AChR i anty-MuSK.

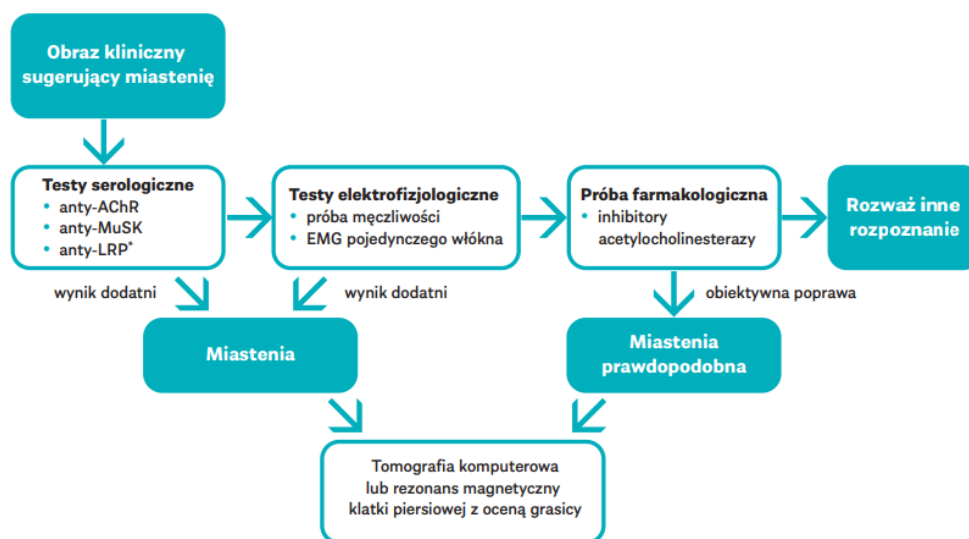
3) Badania obrazowe – tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego (MRI) [Szczeklik 2023].

Kryteria rozpoznania obejmują również wywiad, stwierdzenie apokamnozy (męczliwości mięśni), dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem⁴ (po wstrzyknięciu dożylnie 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastonii), wynik badań elektrofizjologicznych, wykrycie autoprzeciwciał [Szczeklik 2023].

Poniżej przedstawiono podsumowanie algorytmu rozpoznania MG.

⁴Próba ma obecnie ograniczone zastosowanie kliniczne, z uwagi na problemy z dostępnością leku oraz ryzyko działań niepożądanych. Dodatkowo aktualne wytyczne kliniczne np. *ABN 2025*, *PSSND 2026* nie wymieniają tej próby jako zalecanego badania.

Rysunek 2.
Algorytm rozpoznania MG



*oznaczenie anty-LRP4 jest głównie wykonywane u chorych bez przeciwciał anty-AChR i anty-MuSK oraz bez cech zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w testach elektrofizjologicznych

Źródło: Konsensus ekspertów 2023

Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Gravesa i Basedowa, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalenie wielomięśniowe. W ramach rozpoznania różnicowego należy wykluczyć inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, botulizm (zatrucie jadem kiełbasianym), inne choroby układu nerwowego – stwardnienie rozsiane, guz pnia mózgu, uszkodzenia nerwów gałkoruchowych [Szczeklik 2023].

W ramach rozpoznania różnicującego wykonywane są:

- MRI głowy – u chorych z objawami ocznymi i opuszkowymi, aby wykluczyć zmiany rozrostowe lub udar mózgu;
- MRI lub TK oczodołów – u chorych z izolowanymi objawami ocznymi, aby wykluczyć guza oczodołu lub orbitopatię tarczycową;
- elektromiografia – u chorych z niejednoznacznym obrazem klinicznym, w celu różnicowania miastenii z miopatią lub chorobą neuronu ruchowego;
- nakłucie łądżwiowe – u chorych z objawami wymagającymi różnicowania miastenii z zajęciem nerwów czaszkowych przez proces zapalny lub nowotworowy [Konsensus ekspertów 2023].

Ze względu na zmienny charakter choroby do oceny stanu klinicznego chorych stosuje się 10-punktową skalę oceny miastonii (MGC) [AOTMiT 2024].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Skala MGC

Czynność	Ocena	Punktacja			
Opadanie powiek przy patrzeniu w górę	na podstawie badania przedmiotowego	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
Podwójnie widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)		>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 3	natychmiast = 4
Zamykanie oczu		prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) = 0	umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) = 1	ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) = 2
Mowa	na podstawie wywiadu	prawidłowe = 0	okresowo mowa niewyraźna lub nosowa = 2	mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała = 4	mowa trudna do zrozumienia = 6
Żucie		prawidłowe = 0	zmęczenie przy twardych pokarmach	zmęczenie przy miękkich pokarmach = 4	zgłębnik żołądkowy = 6
Polykanie		prawidłowe = 0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z polykaniem = 2	częste trudności z polykaniem wymagające, np. zmiany diety = 5	zgłębnik żołądkowy = 6
Oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	-	prawidłowe = 0	duszność wysiłkowa = 2	duszność spoczynkowa = 4	zależność od respiratora = 9
Zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa	ocena ruchu wykazującego większe osłabienie na podstawie badania przedmiotowego	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 1	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ok. 50±15%) = 3*	ciężkie osłabienie = 4
Odwodzenie w stawie barkowym	na podstawie badania przedmiotowego	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ok. 50±15%) = 4*	ciężkie osłabienie = 5
Zginanie w stawie biodrowym		prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ok. 50±15%) = 4*	ciężkie osłabienie = 5

* mniejsze osłabienie klasyfikuje się jako niewielkie, a większe jako ciężkie

Źródło: AOTMiT 2024

Rozpoznanie MG jest często opóźnione, czasami nawet do 2 lat, a dodatkowo chorym często stawiane są błędne rozpoznania [Payedimarri 2021, NIH 2025]. Przyczynami tego są: rzadki charakter choroby, niejednoznaczne wyniki badań klinicznych, objawy ograniczone do oczu, brak wyraźnych zmian nasilenia objawów, negatywne wyniki testów na obecność przeciwciał oraz prawidłowe wyniki badań elektrofizjologicznych [Spillane 2012, Dragusin 2022, UCB 2022].

Nieprawidłowe rozpoznanie MG jest powszechne, zwłaszcza u osób starszych, ponieważ objawy takie jak: zmęczenie, dysfagia (zaburzenia połykania) i niewyraźna mowa mogą być spowodowane wieloma schorzeniami jak np. chorobami neurologicznymi, zaburzeniami zdrowia psychicznego w tym depresją, lub udarem mózgu [Spillane 2012, UCB 2022].

Opóźnione lub błędne rozpoznanie stanowi poważną przeszkodę w uzyskaniu odpowiedniej opieki i może prowadzić do uczucia irytacji i niezrozumienia, **natomiast nieleczona MG, może prowadzić do gwałtownego pogorszenia objawów i doprowadzić do kryzysu miastenniczego zagrażającego życiu chorych** [Spillane 2012, UCB 2022].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny gMG oraz odpowiedź na leczenie różnią się między poszczególnymi chorymi w zależności od rodzaju wykrytych u nich autoprzeciwciał [Raport TLI 2025].

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Miastenia jest chorobą charakteryzującą się głównie osłabieniem mięśni i zmęczeniem o zmiennym nasileniu, często pogarszającym się w miarę upływu dnia i przy powtarzającym się wysiłku fizycznym [Gilhus 2019, Zhu 2023].

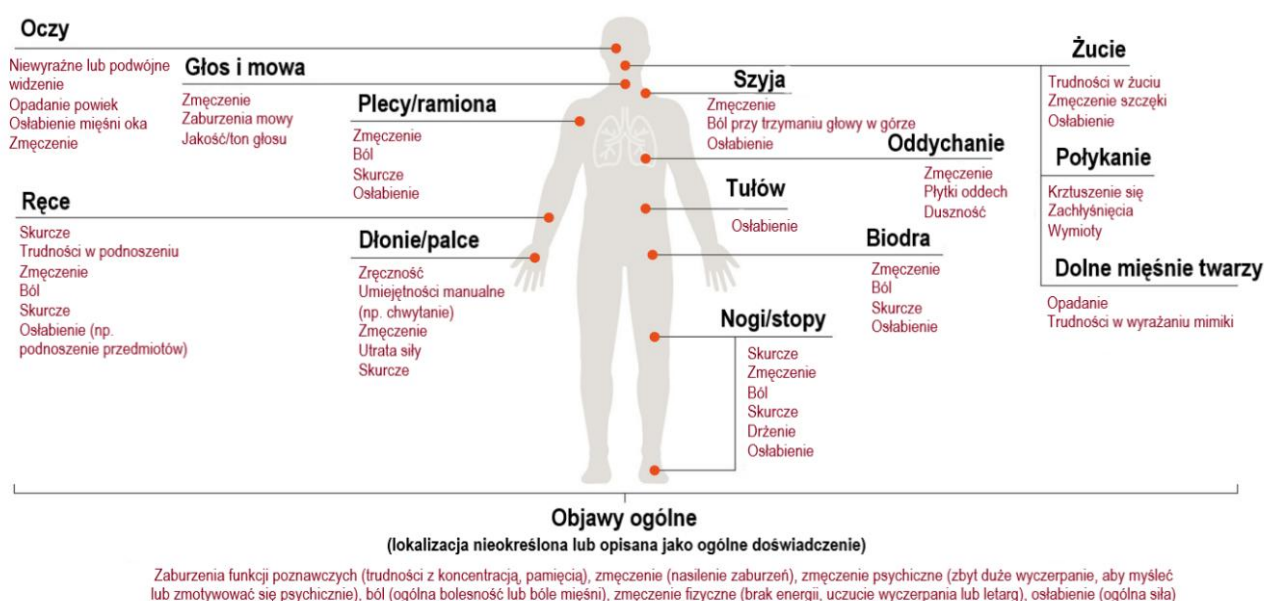
Pierwsze objawy choroby najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych. U chorych występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często pojawia się także zajęcie mięśni opuszkowych powodujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, a także trudności w gryzieniu i połykaniu. Występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy oraz żuchwy. Pojawiają się trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk czy wstawaniu z pozycji kucznej [Szczeklik 2023].

Chorzy z gMG doświadczają upośledzenia funkcjonowania, poprzez objawy wpływające na wiele obszarów ciała i funkcji życiowych. Najczęściej zgłaszanymi objawami są: zmęczenie fizyczne, objawy dotyczące nóg, trudności w oddychaniu oraz trudności w utrzymaniu głowy w pozycji pionowej. Zgłaszano również zmienność nasilenia objawów. **Najbardziej dokuczliwe objawy według chorych to niewyraźne/podwójne widzenie, trudności w oddychaniu, ogólne zmęczenie oraz problemy z połykaniem** [Jackson 2023].

Do 20% chorych doświadczają potencjalnie zagrażającego życiu przełomu miastenicznego z niewydolnością oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej [Raport TLI 2025].

Poniżej przedstawiono podsumowanie obszarów ciała dotkniętych przez gMG.

Rysunek 3.
Obszary ciała objęte gMG



Źródło: Jackson 2023

Chociaż wystąpienie MG ma rozkład dwumodalny, choroba ta może wystąpić w każdym wieku [Morren 2023]. Pierwszy szczyt występuje u chorych w wieku nastoletnim i dwudziestokilkuletnich, głównie u dziewcząt i kobiet, a drugi szczyt występuje u chorych w wieku 50 i 60 lat, głównie u mężczyzn. Przed okresem dojrzewania choroba dotyka w równym stopniu dziewczęta i chłopców [Jayam Truth 2012].

U chorych z przeciwciałami przeciwko MuSK średni wiek wystąpienia choroby wynosi 36–38 lat, przy czym częściej chorują kobiety [Morren 2023]. Warto zaznaczyć, że **chorzy występującymi z przeciwciałami anty-MuSK mają zwykle bardziej nasilone objawy i uogólnione osłabienie, częściej również doświadczają działań niepożądanych podczas leczenia** pirydostygminą (inhibitorem AChE) [Raport TLI 2025].

Szczególnie obciążoną grupą chorych są ci z MG oporną na leczenie. Choć nie ma powszechnie przyjętej jednej definicji oporności na leczenie w przypadku MG, można ją zdefiniować jako:

- brak adekwatnej odpowiedzi na konwencjonalne terapie – niewystarczająca odpowiedź na maksymalne bezpieczne dawki steroidów i co najmniej jednego leku immunosupresyjnego stosowanego w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas;
- brak możliwości zmniejszenia dawki leku immunosupresyjnego bez nawrotu klinicznego lub konieczności kontynuowania terapii ratunkowej – np. immunoglobulina w podaniu dożylnym (IVIg) lub wymiana osocza (PLEX);
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu lub nie do zniesienia w czasie terapii immunosupresyjnej (brak tolerancji leczenia);
- choroby współistniejące, które ograniczają stosowanie konwencjonalnych terapii (brak tolerancji leczenia);
- częste kryzysy miasteniczne nawet podczas terapii [Mantegazza 2018].

W wyniku słabej kontroli objawów chorzy z oporną na leczenie gMG mogą doświadczać konieczności leżenia w łóżku lub wentylacji mechanicznej oraz niedożywienia z powodu nasilającej się dysfagii, a chroniczne zmęczenie może ograniczać ich niezależność czy zdolność do pracy [Schneider-Gold 2019].

Miastenia wiąże się z chorobami współistniejącymi – aż 88% chorych cierpi na co najmniej jedną chorobę współistniejącą, a 69% na co najmniej dwie. Chorzy z co najmniej dwiema chorobami współistniejącymi są również narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia kryzysu miastenicznego i ogólnie gorsze wyniki leczenia [Misra 2020]. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe [RP 2024].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

U ok. 15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepsze rokowania szacowane są w przypadkach miastenii ocznej. Miastenia oczna najczęściej przechodzi w postać uogólnioną, ale u ok. 15% chorych objawy oczne utrzymują się przez cały okres trwania choroby [Szczeklik 2023].

Okolo 75% chorych ma stwierdzoną przetrwałą grasicę lub jej przerost, a ok. 10% grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Rozpoznanie grasiczaka jest wskazaniem do usunięcia grasicy. Takie postępowanie może zapobiec uogólnieniu się miastenii [Szczeklik 2023].

Przyczyny zgonów u chorych z miastenią obejmują niewydolność oddechową w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami (GKS) lub immunosupresyjnego [Szczeklik 2023].

Przełom miasteniczny – szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. U ok. 1/3 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, zaburzenia elektrolitowe, ciąża. W przypadku przełomu miastenicznego można wykonać wymianę osocza lub zastosować IVIg [Szczeklik 2023].

Przełom cholinergiczny – pojawia się u chorych z nasilonymi objawami miastenii, którzy zwiększają dawkę inhibitora cholinesterazy (ChE). Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką. Charakterystyczną cechą przełomu jest zwolnienie czynności serca oraz bardzo wąskie źrenice. Leczenie jest takie jak w przełomie miastenicznym [Szczeklik 2023].

W przypadku dzieci, 12% noworodków urodzonych przez matki chore na miastenię dotyczą przejściowe objawy miastenii w postaci cichego płaczu, a także trudności w oddychaniu i ssaniu. Przedstawione symptomy mogą utrzymywać się do 4. miesiąca życia [Szczeklik 2023].

3.6. Epidemiologia

Miastenia jest chorobą rzadką. U dorosłych MG występuje na całym świecie z częstością od 15 do 25 przypadków na 100 000 osób, a roczna zapadalność wynosi od 0,8 do 1 przypadku na 100 000 osób [EMA 2025].

Przed 40. rokiem życia kobiety są 3 razy bardziej narażone na wczesną postać MG niż mężczyźni, w wieku od 40 do 50 r.ż. obie płcie są w równym stopniu narażone na ryzyko zachorowania, a po 50. roku życia mężczyźni są 1,5 razy bardziej narażeni na zachorowanie niż kobiety [EMA 2025].

Zapadalność na młodzieńczą postać MG jest generalnie niższa w porównaniu z populacją dorosłych i różni się w zależności od wieku postawienia rozpoznania [Mombaur 2015, Popperud 2017]. W Europie częstość występowania młodzieńczej postaci (<18. roku życia) MG wynosi od 0,1 do 0,5 przypadku na 100 000 osób rocznie. Zaburzenie to jest rzadkie – 10% do 15% przypadków miastении. Podobnie jak u dorosłych, wśród dzieci z MG, dziewczynki chorują częściej niż chłopcy [Orphanet, EMA 2025].

W 2019 roku zapadalność dla MG w Polsce wynosiła 2,36/100 000. Współczynnik chorobowości wynosił natomiast 22,65 /100 000 osób (95% CI: 22,18; 23,13), 27,30 dla kobiet (95% CI: 26,56; 28,03) i 17,69 dla mężczyzn (95% CI: 17,09; 18,30), co oznaczało 8 702 chorych z MG na dzień 1.01.2019 roku. Średni wiek nowo rozpoznanych chorych w 2018 r. wynosił 61,37 lat (59,17 lat dla kobiet i 64,12 lat dla mężczyzn). U kobiet odnotowano stały wzrost częstości występowania objawowej MG od pierwszej dekady życia do 80–89 lat. U mężczyzn wzrost częstości występowania pojawił się w szóstej dekadzie życia [Sobieszczyk 2021].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2021-2025 (liczba dorosłych chorych, u których sprawozdano rozpoznanie miastении (ICD-10: G70.0) stopniowo wzrastała i wyniosła 5 792 chorych w 2025 r. [AWA Zilbryś 2026].

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Chorobowość wg danych CeZ – liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 w latach 2021-2025

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	3 423	4 068	4 621	5 164	5 792

Źródło: AWA Zilbryśq 2026

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

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Zapadalność wg danych CeZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 w latach 2021-2025

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

Źródło: AWA Zilbryśq 2026

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

Tabela 6.
Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025

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

Źródło: AWA Zilbryśq 2026

W dokumencie *Raport TLI 2025* wskazano, że zapadalność w przypadku miastenii w Polsce szacuje się na 2,36/100 000 osobolat. Przyjmując częstość występowania miastenii wynoszącą ok. 50–125/1 000 000, oszacowano, że w Polsce w populacji dorosłych MG dotyczy ok. 1 540–3 850 osób. Natomiast liczbę nowych przypadków chorych z gMG oszacowano na 587 osób [Raport TLI 2025].

Zgodnie z treścią uzgodnionego Programu lekowego terapia nipokalimabem ma być stosowana jedynie u chorych objawowych pomimo wcześniejszego leczenia miastenii. **Dane literaturowe wskazują, iż około 15–20% chorych uznaje się za opornych na leczenie** i doświadcza częstych nawrotów klinicznych po zmniejszeniu dawki immunoterapii, rozwija poważne działania niepożądane o ciężkim nasileniu lub wymaga stosowania niedopuszczalnie wysokich dawek glikokortykosteroidów pomimo jednoczesnego stosowania niecelowanych leków immunosupresyjnych [De Bleecker 2024].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Imaavy®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu uogólnionej miastonii przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1 oraz 4.2.), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego B.157.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uogólnionej miastonii, w tym u chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny.

Poszukiwano wytycznych zawierających aktualne zalecenia, tj. wydanych nie wcześniej niż w 2020 r. Włączano dokumenty opublikowane w języku polskim lub angielskim.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów⁵, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację (Konsensus Ekspertów Polskich 2023), opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu rozpatrywanej jednostki chorobowej⁶.

Najnowsze wytyczne polskie zostały opublikowane w 2023 roku. Należy podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane nie są w pełni aktualne, a tym samym mogą nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierać zaleceń dotyczących dostępnych obecnie nowoczesnych terapii.

Należy również podkreślić, iż większość odnalezionych wytycznych zostało opublikowanych przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imaavy® na terenie Unii Europejskiej, dlatego zalecenia uwzględniające nipokalimab

⁵ W nawiązaniu do pisma DOWM.4131.6.2026.2.KGr z dnia 28 kwietnia 2026 r., w dniu 4 maja 2026 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uogólnionej miastonii. W wyniku ponownego przeglądu odnaleziono 2 dokumenty, zawierające opis wytycznych klinicznych, o które postanowiono uzupełnić poniższy opis: *PSSND 2026* oraz *Wytyczne włoskie 2026*

⁶ Spośród odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, ponieważ najnowsze zalecenia prezentują najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy.

zidentyfikowano tylko w 1 z dokumentów z 2026 roku. Należy jednak pamiętać, że lek ten należy do grupy inhibitorów noworodkowego receptora Fc (FcRn), dla których zalecenia zawarte zostały w pozostałych odnalezionych wytycznych.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z MG.

Organizacja ⁷ i rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne	
PSSND 2026	Diagnostyka oraz leczenie miastonii
Wytyczne włoskie 2026	Diagnostyka oraz leczenie miastonii
ABN 2025	Postępowanie w przypadku autoimmunologicznej miastonii
De Bleecker 2024	Leczenie miastonii (zalecenia belgijskie)
Gilhus 2024	Terapia uogólnionej miastonii z obecnością przeciwciał AChR
AWMF 2023	Leczenie miastonii
ICG 2021	Leczenie miastonii
Wytyczne polskie	
Konsensus Ekspertów Polskich 2023	Leczenie miastonii w Polsce

Leczenie chorych z MG możliwe jest z wykorzystaniem leczenia objawowego, terapii immunosupresyjnej oraz terapii zaawansowanych. Dotyczy to zarówno dorosłych, jak i dzieci, jednak w przypadku dzieci należy uwzględnić kwestie związane z wpływem stosowanych leków na wzrastanie i prawidłowy rozwój.

Celem leczenia jest uzyskanie stabilnej remisji bez konieczności stosowania leków⁸.

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych chorych z uogólnioną miastenią obejmuje leczenie objawowe **inhibitorami AChE**, takimi jak bromek pirydostygminy, chlorek ambenonium **w pierwszej linii**. Celem tej terapii jest wzrost stężenia acetylocholiny dostępnej w złączu nerwowo-mięśniowym. Leczenie to może zapewnić szybką pomoc pod kątem objawów choroby, jednak jest skuteczne przede wszystkim u chorych z łagodną postacią

⁷ ABN – Brytyjskie Stowarzyszenie Neurologów; AWMF – Zrzeszenie Naukowych Towarzystw Medycznych w Niemczech; ICG – Międzynarodowe zalecenia uzgodnione przez ekspertów; PSSND – portugalskie towarzystwo badań nad chorobami nerwowo-mięśniowymi

⁸ tj. całkowitej stabilnej remisji i/lub remisji farmakologicznej i/lub występowania minimalnych objawów, przy braku działań niepożądanych związanych z leczeniem lub ich niewielkim nasileniu (CTCAE ≤2) [Wytyczne włoskie 2026]

choroby. U większości chorych rozwijają się jednak cholinergiczne działania niepożądane z powodu nadmiernej stymulacji autonomicznego układu nerwowego.

W drugiej linii leczenia stosowana jest terapia z wykorzystaniem immunosupresyjnych leków niecelowanych, takich jak **glikokortykosteroidy i niesteroidowe leki immunosupresyjne** (np. m.in. azatiopryną (AZA), cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu (MMF), metotreksatem, takrolimusem). Możliwe jest uzyskanie relatywnie szybko pierwszych oznak poprawy stanu klinicznego chorego, jednak długoterminowe stosowanie GKS jest związane z szeregiem działań niepożądanych, dlatego należy dążyć do stopniowej redukcji ich dawki. Spośród niesteroidowych leków immunosupresyjnych jako opcje preferowane do zastosowania w pierwszej kolejności są wymieniane AZA lub MMF. Zalecenia dotyczące inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyny i takrolimusu) są niejednoznaczne. Terapia z ich użyciem najczęściej cechuje się opóźnionym początkiem działania, wprowadzana jest równolegle z GKS oraz wymaga monitorowania pod kątem bezpieczeństwa. Leki te mogą stanowić opcję terapeutyczną w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania AZA i MMF, jednak mogą zaostrzać hiperglikemię i nadciśnienie tętnicze wywołane przyjmowaniem GKS. Najnowsze wytyczne nie zalecają stosowania cyklosporyny i takrolimusu, a jako alternatywę dla AZA i MMF wymienia się metotreksat.

Jako leczenie uzupełniające standardową terapię zaleca się **opcje leczenia zaawansowanego**. Dobór ścieżki terapeutycznej jest uzależniony od podtypu immunologicznego, tj. obecności przeciwciał AChR, MuSK oraz LRP4; lub Ab- (brak wykrywalnych przeciwciał lub przeciwciała LRP4).

- **u chorych z AChR+ (najczęściej występujący podtyp)** jako terapię dodaną do leczenia objawowego i/lub immunosupresyjnego stosuje się leczenie z wykorzystaniem **inhibitorów dopełniacza C5** (m.in. ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan), **inhibitorów FcRn** (m.in. nipokalimab, efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab) lub **rytuksymabu (RTX)** – u chorych z aktywną lub oporną na leczenie MG, z ciężką postacią choroby i/lub częstymi przełomami miastenicznymi.
- **u chorych z MuSK+** zalecana jest terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. **rytuksymab**) jako opcja leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu (w połączeniu lub bez połączenia ze steroidami i/lub innymi niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi) u chorych z wysoką aktywnością choroby, lub u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na początkową immunoterapię. **Inhibitory**

FcRn (np. efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab) mogą być rozważane jako terapia uzupełniająca lub II wyboru, choć dane są bardziej ograniczone niż dla AChR+.

- u chorych LRP4+ i seronegatywnych (przeciwciała LRP4 lub brak wykrywalnych innych przeciwciał) zalecany jest **rytuksymab**, zwłaszcza u osób z agresywnym przebiegiem choroby. Inhibitory FcRn i C5 (np. efgartigimod, ekulizumab) – mogą być stosowane, choć dane są ograniczone, szczególnie w seronegatywnej gMG (zależnie od indywidualnej odpowiedzi i stopnia ciężkości choroby).

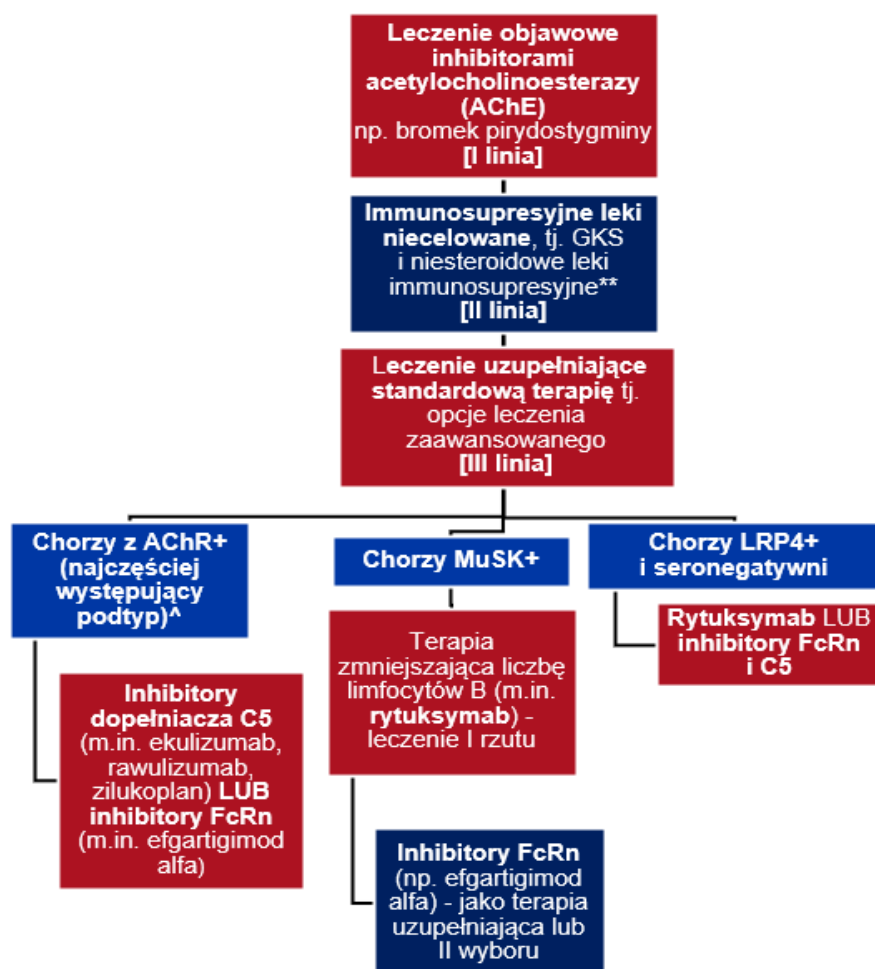
W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie **tymektomii** (głównie u chorych poniżej 50 r.ż., u których nie doszło do zaawansowanego rozwoju choroby i ze stwierdzonym grasiczakiem).

U chorych, którzy wyczerpali wszystkie inne możliwości leczenia, a których stan kliniczny ulega pogorszeniu np. wystąpienie przełomu miastenicznego, rozważa się **terapię ratunkową**, tj. PLEX oraz IVIg, które z kolei wiążą się z powtarzalnym i czasochłonnym leczeniem w warunkach szpitalnych [ABN 2025, Konsensus ekspertów 2023, Raport TLI 2025].

Poniżej przedstawiono schemat leczenia dorosłych chorych z uogólnioną miastenią.

Rysunek 4.

Schemat leczenia dorosłych chorych z uogólnioną miastenią*



^część wytycznych dopuszcza zastosowanie u chorych AChR+ rytuksymabu, ale **głównie jako I linii terapii immunosupresyjnej**, jako alternatywy dla GKS lub azatiopryny

*w przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać **tymektomię**. U chorych, którzy wyczerpali wszystkie inne możliwości leczenia, a których stan kliniczny ulega pogorszeniu rozważa się **terapię ratunkową** tj. PLEX oraz IVIg

**m.in. azatiopryna, cyklosporyna, mykofenylanem mofetylu, metotreksat, takrolimus.

Źródło: PSSND 2026, ABN 2025, De Bleecker 2024, Konsensus ekspertów 2023

Tabela 7.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uogólnionej miastonii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
PSSND 2026	Leczenie objawowe	Pirydostygmina – I linia leczenia u wszystkich chorych z objawową MG, niezależnie od nasilenia objawów oraz podgrupy serologicznej. Dawka początkowa – 30 mg 3-4x/dobę w czasie przewidywanej aktywności chorego. W przypadku dobrej tolerancji oraz utrzymania się objawów zalecane jest zwiększenie dawki do 60 mg 4x/dobę. Dopuszczalne jest zwiększenie dawki do 60 mg 6x/dobę lub do 90 mg 3-4x/dobę. Chorzy z MuSK-Ab (+) – zwiększanie dawki powinno odbywać się w wolniejszym tempie oraz pod ścisłym monitoringiem. Wskazania do odstawienia pirydostygminy: u chorych równocześnie otrzymujących leki immunosupresyjne (odstawienie należy rozpocząć od odstawienia pirydostygminy); u chorych utrzymujących stan bezobjawowy (stopniowe odstawienie); u chorych w przełomie miastenicznym wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej (odstawienie czasowe). Nie są rekomendowane inne leki w ramach leczenia objawowego MG.
Wytyczne włoskie 2026		Pirydostygmina – I linia leczenia u chorych z gMG AChR-Ab+.
ABN 2025		I linia leczenia: pirydostygmina, dawka początkowa: 30 mg 3-4x/dobę, stopniowe zwiększanie dawki o 30 mg co 2-4 doby. Następnie, jeśli to konieczne, zwiększanie dawki do 60 mg w czasie 5-10 dób, przy różnych godzinach podawania. Można zwiększyć dawkę do 360 mg/dobę w dawkach podzielonych. Większe dawki rzadko przynoszą dodatkowe korzyści w ocznej oraz łagodnej do umiarkowanej gMG, mogą natomiast doprowadzić do kryzysu cholinergicznego, obejmującego biegunkę oraz skurcze mięśni. [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna]
De Bleeker 2024		I linia leczenia – inhibitory acetylocholinoesterazy, np. pirydostygmina, dawka początkowa: 30 mg/dobę, dawka podtrzymująca: 30-90 mg, 3-6x dziennie, maksymalnie 720 mg na dobę
Gilhus 2024		Inhibitory acetylocholinoesterazy • bromek pirydostygminy – lek I wyboru, dawka 30-60 mg co 4-6 godzin; • ambenonium – lek II wyboru; • terbutalina – leczenie wspomagające; • salbutamol – leczenie wspomagające.
AWMF 2023		Inhibitory acetylocholinoesterazy:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		pirydostrygmina do dawki 720 mg – lek I wyboru (konsensus); ambenonium, neostygmina lub distygmina – w przypadku nietolerancji czy też nieskuteczności pirydostrygminy (silny konsensus).
		Inhibitory cholinesterazy: - bromek pirydostrygminy – w dawce 60 mg/3-5x/dobę, rekomendowana dawka nie powinna przekraczać 8-10 tabl./dobę, zazwyczaj wynosi 4-5x60-120 mg/dobę; - chlorek ambenonium – w przypadku nasilenia się objawów cholinergicznym po bromku pirydostrygminy – dawka 10 mg.
PSSND 2026	Leczenie immunosupresyjne	Populacje wskazane do podania leków immunosupresyjnych: - chorzy z łagodnymi, ale uciążliwymi objawami klinicznymi, w tym z postacią oczną miastonii, gdy cele terapeutyczne nie są osiągalne przy monoterapii pirydostrygminą; - chorzy z umiarkowanymi (klasa III) lub ciężkimi (klasa IV) objawami uogólnionymi lub w przełomie miastenicznym (klasa V). <u>Przewlekłe leczenie GKS:</u> I linia leczenia – GKS (ostrożność zalecana w przypadku chorych z dużym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. jaskra, osteoporoza, cukrzyca z niedostateczną kontrolą glikemii). Postać oczna MG, łagodna do umiarkowanej uogólnionej MG bez zajęcia mięśni opuszkowych (klasa I, IIa, IIb i IIIa): - prednizolon w dawce początkowej 10 mg/dobę (lub równoważnej), a następnie zwiększanie dawki o 5-10 mg co 5-7 dni aż do ustąpienia objawów lub osiągnięcia maksymalnej dawki 1 mg/kg/dobę (lub 100 mg/dobę); Umiarkowana uogólniona MG z zajęciem mięśni opuszkowych, ciężka uogólniona MG oraz przełom miasteniczny (klasy MGFA IIIb, IV i V): - chorzy klasy IIIb lub IV powinni być hospitalizowani – podanie IVIg lub PLEX + prednizolon doustnie w dawce 1-1,5 mg/kg/dobę (lub stopniowe zwiększanie dawki prednizolonu w przypadku braku możliwości podania IVIg lub PLEX); - chorzy z przełomem miastenicznym – hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii. PLEX lub IVIg + prednizolon w dawce 1-1,5 mg/kg/dobę (maks. 100 mg/dobę). Utrzymanie maksymalnej dawki lub skutecznej dawki przez min. 4 tyg. (maks. przez 8 tyg.). Następnie redukcja dawki, dostosowana indywidualnie do przypadku klinicznego. <u>Niesteroidowe leki immunosupresyjne:</u> - II linia leczenia – zalecane w przypadku przeciwwskazań do leczenia GKS lub braku zgody chorego;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- w terapii skojarzonej z GKS – chorzy z wysokim ryzykiem działań niepożądanych związanych z GKS, wynikających z chorób współistniejących (np. cukrzyca, osteoporoza, jaskra) lub zgodnie z decyzją neurologa; - jako leczenie dodatkowe (wspomagające) do terapii GKS – w przypadku pojawienia się istotnych działań niepożądanych wynikających ze stosowania GKS lub w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po odpowiednio długim leczeniu GKS, lub gdy dochodzi do nawrotu w przypadku redukcji dawki prednizolonu do $\leq 7,5$ mg/dobę; - tradycyjne leki immunosupresyjne stanowią głównie terapię wspomagającą; - nie przewiduje się dodatkowych korzyści terapeutycznych ze stosowania kolejno więcej niż 2 tradycyjnych leków immunosupresyjnych. Wybór niesteroidowego leku immunosupresyjnego: - azatiopryna i mykofenolan mofetylu – leki pierwszego wyboru, zarówno w postaci ocznej, jak i uogólnionej MG. Metotreksat może stanowić alternatywę; - wybór leku powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem chorób współistniejących, możliwych interakcji lekowych oraz oczekiwanej szybkości działania. - cyklofosfamid, cyklosporyna i takrolimus nie powinny być stosowane w leczeniu MG.
Wytyczne włoskie 2026		<u>GKS (prednizon, prednizolon) – II linia leczenia:</u> - w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (w przypadku wysokiego ryzyka zdarzeń niepożądanych); - w przypadku uzyskania zadowalającej odpowiedzi – redukcja dawki do minimalnie skutecznej lub do całkowitego odstawienia. <u>Niesteroidowe leki immunosupresyjne:</u> - jako leczenie skojarzone z GKS – w przypadku braku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi lub utrzymywania wysokich dawek GKS, lub w przypadku wysokiego ryzyka zdarzeń niepożądanych przed rozpoczęciem leczenia GKS; - w przypadku uzyskania zadowalającej odpowiedzi – redukcja dawki do minimalnie skutecznej lub do całkowitego odstawienia.
ABN 2025		Prednizolon – II linia leczenia. Zalecany, gdy zapotrzebowanie na pirydostygminę przewyższa 300 mg dziennie, np. w grupie chorych z wyraźnymi oznakami osłabienia mięśni zewnątrzgałkowych pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek pirydostygminy przez 4–6 tygodni (lub wcześniej, jeśli występuje istotne osłabienie mięśni obwodowych). Dawka początkowa: 5-10 mg dziennie, zwiększana o 5 mg co 3-5 dni, aż do poprawy objawów, do dawki: 20 mg/dzień w przypadku miastonii ocznej, 30 mg/dzień w przypadku miastonii uogólnionej. [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT dla miastonii ocznej]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Dawka maksymalna: 0,5 mg/kg/dzień (nie więcej niż 30 mg/dzień) dla miastonii ocznej, 1 mg/kg/dzień (nie więcej niż 60 mg/dzień) dla miastonii uogólnionej. Dawka podtrzymująca: prednizolon należy kontynuować przez 4 tygodnie w dawce, która doprowadziła do remisji, a następnie stopniowo zmniejszać, dążąc do najniższej skutecznej dawki. Zaleca się wprowadzenie niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego, jeśli u chorego występuje nawrót choroby przy terapii prednizolonem w dawce ≥ 7 mg/dobę, lub gdy występują ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem terapii steroidowej. <u>Leki I wyboru:</u> • azatiopryna: dawka początkowa: 50-75 mg raz dziennie (1 mg/kg), stopniowe zwiększanie dawki do 2,5 mg/kg/dobę; jest to lek szczególnie zalecany kobietom w wieku rozrodczym [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT] • mykofenolan mofetylu: dawka początkowa: 500 mg 2x dziennie, stopniowe zwiększanie dawki do 1000 mg 2x dziennie (maksymalnie do 1500 mg 2x/dobę. Nie stosować, jeśli istnieje prawdopodobieństwo występowania ciąży). [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna] <u>Leki II wyboru:</u> • cyklosporyna: dawka początkowa: 25 mg 2x dziennie, następnie stopniowy wzrost do osiągnięcia 2,5 mg/kg/dobę. Zalecana w przypadku chorych steroidoopornych oraz kobiet w wieku rozrodczym [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT] • takrolimus: maksymalna dawka: 50 mcg/kg/dobę. Zalecany w leczeniu chorych steroidoopornych. [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna] • cyklofosfamid: <i>i.v.</i>, zgodnie z protokołem CYCLOPS stosowanym w zapaleniu naczyń [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, serie przypadków, RCT] • metotreksat: dawka początkowa: 5-7,5 mg/tydzień, maksymalna dawka: zwykle 15-25 mg/tydzień w zależności od odpowiedzi i tolerancji. Jest to lek rzadko stosowany, ale potencjalnie przydatny w chorobie opornej na leczenie. [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT]
De Bleecker 2024		II linia leczenia: - leki immunosupresyjne – pierwszego wyboru: • GKS – najczęściej metyloprednizolon, dawka początkowa i podtrzymująca: 32-64 mg metyloprednizolonu lub 40-80 mg prednizolonu; - niesteroidowe leki immunosupresyjne – leki drugiego wyboru: • azatiopryna – preferowana opcja leczenia – dawka początkowa: 50 mg dziennie, dawka podtrzymująca: 2-3 mg/kg dziennie, zwiększając o 50 mg co każde 2-4 tygodni; • mykofenolan mofetylu – opcja preferowana, dawka początkowa: 250-500 mg, 2x dziennie, dawka podtrzymująca: tygodniowy wzrost 500 mg aż do 1000 mg 2x dziennie; • takrolimus – dawka początkowa i podtrzymująca: 3 mg dziennie lub 0,1 mg/kg raz dziennie;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- cyklosporyna – dawka początkowa: 25-100 mg 2x dziennie, dawka podtrzymująca 3-6 mg/kg/dobę w 2 dawkach (przy stężeniu we krwi < 300 ng/ml); - takrolimus i cyklosporyna mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru wśród niesteroidowych leków immunosupresyjnych u chorych z nadwrażliwością na azatioprynę lub mykofenolan mofetylu.
Gilhus 2024		Zaleca się wczesne zastosowanie dużych dawek doustnego prednizonu lub prednizolonu (0,75–1,00 mg/kg) u chorych z umiarkowaną lub ciężką uogólnioną MG. U chorych z łagodną lub umiarkowaną uogólnioną MG steroidy można podawać w niższych dawkach (0,25 mg/kg), a następnie stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki steroidu od 5 do 10 mg dziennie przez kilka tygodni, aby uniknąć początkowego pogorszenia. Po uzyskaniu akceptowalnego stanu MG dawkę steroidu należy stopniowo, przez kilka miesięcy, zmniejszać do najniższej skutecznej dawki. Chorzy z uogólnioną MG powinni otrzymać lek immunosupresyjny niezawierający steroidów w celu poprawy odpowiedzi klinicznej i umożliwienia redukcji dawki steroidów: - lek pierwszego wyboru: - azatiopryna lub w przypadku chorych AChR+ prednizolon z azatiopryną lub rytuksymab. - leki drugiego wyboru - cyklosporyna; - mykofenolan mofetylu; - metotreksat; - takrolimus; - cyklofosfamid.
AWMF 2023		Łagodna albo umiarkowana do (wysoko) aktywnej choroby: - GKS+AZA z lub bez tymektomii jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku AChR-Ab(+), LRP4-Ab(+) i seroujemnej gMG należy stosować (silny konsensus). - początkowa dawka AZA: 25-50 mg/dziennie, dawka ostateczna 2-3 mg/kg mc/dziennie. - mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A (początkowa 3-4 mg/kg mc/dziennie, następnie 2-2,5 mg/kg mc/dobę), takrolimus i metotreksat (7,5-25 mg/tydzień) jako leczenie drugiego wyboru po AZA (silny konsensus). W przypadku niewystarczającej kontroli albo o przebiegu ciężkim/wysokiej aktywności na początku choroby terapie skierowane na konkretne przeciwciała mogą być stosowane wcześniej lub nawet w I linii. Doustne GKS powinny być stosowane w leczeniu łagodnej/umiarkowanej do (wysoko) aktywnej MG/ i ocznej MG jako podstawowe immunoterapeutyki, w dawkach odpowiednich dla danego stopnia nasilenia choroby przez

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		możliwie najkrótszy czas, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silny konsensus).
		Leczenie immunosupresyjne pierwszego wyboru: GKS – dawka początkowa 15-20 mg/dobę prednizonu, zwiększając do dawki nie większej niż 1 mg/kg masy ciała, przez okres minimum 6-12 miesięcy. Stosowane w przypadku: • nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu; • przełomu miastenicznego lub zagrożenia przełomem miastenicznym; • utrzymywania się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia pomimo leczenia dawką 4-5 tabl./dziennie leku antycholinesterazowego. Leczenie immunosupresyjne drugiego wyboru – w przypadku przeciwwskazania do stosowania GKS lub niepowodzenia terapii: • azatiopryną (dawka 2-3 mg/kg mc.); • metotreksat; • mykofenolan mofetylu; • cyklosporyna A; • cyklofosfamid; • takrolimus.
		Metotreksat Chociaż brakuje dowodów z badań RCT, doustną terapię metotreksatem można rozważyć jako lek ograniczający przyjmowania steroidów u chorych z uogólnioną MG, którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na leczenie steroidami, co jest już lepiej poparte danymi z badań RCT (mediana 9, zakres 5-9).
ICG 2021		
PSSND 2026	Leczenie biologiczne	Rytuksymab Może być rozważany u chorych gMG AChR+: • u chorych z łagodną gMG (w klasie II) w skojarzeniu z GKS w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii GKS lub zamiast GKS (w przypadku odmowy lub niestosowania się do zaleceń), jeżeli leczenie I linii (odpowiednio przeprowadzona próba z pirydostygminą oraz klasycznymi lekami immunosupresyjnymi) było nieskuteczne; • u chorych w umiarkowanej gMG z zajęciem mięśni opuszkowych lub ciężkiej gMG (klasa IIIb, IVa, IVb) jako leczenie I rzutu w przypadku odmowy lub niestosowania się do zaleceń stosowania GKS; • w przełomie miastenicznym (klasa V) – jako leczenie I rzutu w przypadku odmowy lub niestosowania się do zaleceń stosowania GKS, po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na IVIg lub PLEX. W tej sytuacji poziom IgG powinien być zbliżony do normy przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Dawkowanie: 2 podania po 1000 mg w odstępie dwóch tygodni lub dawka 375 mg/m² co tydzień przez cztery kolejne tygodnie, lub schemat o zmniejszonej dawce (np. 2x500 mg w odstępie dwóch tygodni; 375 mg/m² w dwóch podaniach w odstępie dwóch tygodni) zależnie od czasu trwania choroby, wcześniejszej odpowiedzi na leczenie lub oporności na leczenie oraz profilu ryzyka zakażeń u chorego. Możliwość powtórnego podania leku: • w przypadku nawrotu choroby – gdy wcześniejszą odpowiedź kliniczna uznano za wystarczającą (wymagana obserwacja chorego); • w przypadku pogorszenia stanu klinicznego, pod warunkiem, że od ostatniej dawki upłynęło co najmniej około 6 miesięcy (jeśli początkowa odpowiedź kliniczna była częściowa); • w przypadku gdy odpowiedź kliniczna nie jest istotna, można rozważyć drugi cykl leczenia, ewentualnie z większą dawką, w łagodnej gMG (klasy IIa lub IIb) lub umiarkowanej MG bez zajęcia mięśni opuszkowych (klasa IIIa). W cięższych przypadkach preferowane jest przejście na terapię o większej oczekiwanej skuteczności (tj. inhibitory dopełniacza C5 lub antagoniści receptora FcRn). Inhibitory układu dopełniacza oraz antagoniści receptora FcRn Zalecane w sytuacjach klinicznych wymagających wysokiej skuteczności i szybkiej poprawy: • w łagodnej gMG (klasy IIa lub IIb) lub umiarkowanej bez zajęcia mięśni opuszkowych (IIIa) w przypadku braku istotnej poprawy klinicznej (tj. ≥2-punktowa redukcja w skali MG-ADL lub ≥3-punktowa redukcja w skali MGC) po co najmniej 2 cyklach rytuksymabu, niezależnie od wcześniej stosowanych terapii. • w umiarkowanej gMG z zajęciem mięśni opuszkowych (klasa IIIb) lub ciężkiej MG (IVa i IVb) w przypadku braku istotnej poprawy klinicznej po terapii GKS w odpowiedniej dawce i czasie trwania; • w umiarkowanej gMG z zajęciem mięśni opuszkowych (klasa IIIb) lub ciężkiej MG (IVa i IVb), gdy brak istotnej poprawy klinicznej po jednym cyklu rytuksymabu, w przypadku odmowy lub niestosowania się do zaleceń przy stosowaniu steroidów; • w umiarkowanej MG z zajęciem mięśni opuszkowych (klasa IIIb) lub ciężkiej MG (IVa i IVb), z nawrotem podczas redukcji prednizolonu do ≤7,5 mg/dobę, pomimo odpowiednio przeprowadzonych prób z dwoma tradycyjnymi lekami immunosupresyjnymi; • w przełomie miastenicznym (klasa V), przy niepowodzeniu odłączenia od wentylacji oraz usunięcia sondy nosowo-żołądkowej lub gastrostomii po początkowym leczeniu jednym z tradycyjnych szybko działających terapii immunomodulujących (IVIg lub PLEX), a następnie dodatkowym cyklem drugiego z tych terapii (wykonanym 1-2 tygodnie po zakończeniu pierwszego), oraz przy równoczesnym stosowaniu prednizolonu doustnie w dawce 1 mg/kg/dobę przez co najmniej 4 tygodnie (równolegle z próbami IVIg i/lub PLEX). Wybór leku: • inhibitory układu dopełniacza mogą być stosowane wyłącznie w uogólnionej AChR-MG; • inhibitory FcRn – mogą być stosowane we wszystkich grupach serologicznych;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- wybór leku w populacji chorych AChR-MG zależy od schematu dawkowania oraz profilu bezpieczeństwa; - w grupie inhibitorów FcRn wybór między efgartigimodem (i.v. lub s.c.) a rozanoliksizumabem (s.c.) powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem preferencji chorego dotyczących drogi i częstości podawania oraz jego współpracy; - w grupie inhibitorów dopełniacza C5 preferowanym lekiem jest rawulizumab względem ekulizumabu. Zilukoplan może stanowić odpowiednią alternatywę w wybranych przypadkach, w zależności od preferencji chorego i jego współpracy. Dawkowanie: - ekulizumab i.v. – 900 mg/tydzień przez 4 tyg. (indukcja), a następnie 1200 mg od 5 tygodnia co 2 tyg. (podtrzymanie); - rawulizumab i.v. – w dawce zależnej od masy ciała 2 400-3 000 mg (indukcja) oraz 3 000-3 600 mg po 2 tyg., następnie co 8 tyg. (podtrzymanie); - zilukoplan (s.c.) – w dawce zależnej od masy ciała 16,6-32,4 mg/dobę; - efgartigimod (i.v.) – w dawce 10 mg/kg/tydzień przez 4 tyg.; - efgartigimod (s.c.) – w dawce 1 000 mg/tydzień przez 4 tyg.; - rozanoliksizumab (s.c.) – w dawce zależnej od masy ciała 280-840 mg/tydzień przez 6 tyg. Czas trwania leczenia: - inhibitory C5 i FcRn powinny być stosowane jako terapia pomostowa do momentu oczekiwanego wystąpienia efektu terapeutycznego tradycyjnych leków immunosupresyjnych stosowanych w skojarzeniu. Jednak, jeśli wystąpiła istotna poprawa kliniczna (tj. ≥ 2-punktowa redukcja w skali MG-ADL lub ≥ 3 punkty w skali MGC) przy zastosowaniu inhibitorów C5 lub FcRn, a korzyść ta została utracona po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku, leczenie należy wznowić, a także rozważyć dostosowanie dawki lub zmianę skojarzonego leku immunosupresyjnego; - stopniowe odstawienie inhibitorów C5 – stopniowe zmniejszanie dawki i częstości podawania po osiągnięciu maksymalnej korzyści klinicznej; - efgartigimod – jeśli po pierwszym cyklu nie ma istotnej poprawy lub jeśli całkowity wynik w skali MG-ADL pozostaje ≥ 5 punktów, drugi cykl należy podać 4 tyg. po ostatniej infuzji. Natomiast gdy stwierdzono istotną poprawę, drugi cykl można przeprowadzić w przypadku utraty początkowej odpowiedzi (min. 4 tyg. po zakończeniu poprzedniego cyklu).
Wytyczne włoskie 2026		Rytuksymab stanowi opcję <i>off-label</i> we wczesnych stadiach choroby gMG AChR-Ab+; można go również rozważyć u chorych niereagujących na leczenie i/lub z postacią oporną (refrakcyjną) (zgoda, silna zgoda 100%);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku przewlekłych zakażeń, a także oznaczenie liczby limfocytów B (CD19+) oraz poziomu Ig w surowicy (zgoda, silna zgoda 100%); - decyzja o ponownym leczeniu rytuksymabem powinna być podejmowana na podstawie stanu klinicznego (zgoda, silna zgoda 100%). Inhibitory układu dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) - terapia dodana do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych u chorych gMG AChR-Ab+ (silna zgoda 100%); - leczenie ratunkowe – u chorych niereagujących na standardowe leczenie lub z przeciwwskazaniami do terapii ratunkowych IVIg i PLEX (zgoda, silna zgoda 100%); - do rozważenia u chorych, u których dochodzi do pogorszenia w trakcie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, ze względu na dużą ciężkość choroby i zwiększoną śmiertelność (zgoda, silna zgoda 100%); - czas trwania leczenia – brak jednoznacznych zaleceń – należy opracować indywidualną strategię leczenia przerywanego (zgoda, silna zgoda 94%, brak zgody 6%). Antagoniści receptora FcRn (efgarigimod, rozanoliksyzumab, <u>nipokalimab</u>) - terapia dodana do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych u chorych gMG AChR-Ab+ lub MuSK-Ab+ (zgoda/silna zgoda 100%); - leczenie ratunkowe – u chorych niereagujących lub z przeciwwskazaniami do terapii ratunkowych IVIg i PLEX (zgoda, silna zgoda 100%); - zaleca się oznaczanie stężenia IgG w surowicy przed każdym cyklem leczenia – jeśli poziom IgG wynosi <500 mg/dl, nie należy podawać tych leków (zgoda, silna zgoda 100%).
ABN 2025		Lek pierwszego wyboru: rytuksymab w dawce 500 mg (pojedyncza dawka) do 1 000 mg jest zalecany we wczesnym etapie choroby u chorych wymagających immunosupresji w celu indukcji remisji i może być rozważany w momencie rozpoczynania leczenia steroidami u chorych z uogólnioną AChR-MG o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (klasa III lub wyższa wg MGFA). [Siła zalecenia/poziom dowodów: serie przypadków, RCT]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Leki drugiego wyboru⁹: a) inhibitory układu dopełniacza: • zilukoplan podawany codziennie podskórnie, dawka zależna od masy ciała: 16,6–32,4 mg/dobę; [Siła zalecenia/poziom dowodów: RCT] • ekulizumab; [Siła zalecenia/poziom dowodów: RCT] • rawulizumab. [Siła zalecenia/poziom dowodów: RCT] b) inhibitory FcRn: • efgartigimod 10 mg/kg raz w tygodniu dożylnie (maks. 1,2 g) przez 4 tygodnie; podskórnie 1000 mg raz w tygodniu; • rozanoliksyzumab – dawka: 280–840 mg (wg masy ciała) raz w tygodniu przez 6 tygodni; kolejne cykle co 6 tygodni. <i>Wspomniano również, że batoklimab i nipokalimab były badane w badaniach klinicznych fazy 3, porównujących leczenie z opieką standardową. Nie ujęto jednak tych leków w wytycznych z powodu niewystraczających danych.</i>
De Bleeker 2024		Leczenie zaawansowane/uzupełniające: Wybór leczenia zaawansowanego zależy częściowo od rodzaju autoprzeciwciał związanych z MG. Jeśli objawy u chorych z gMG AChR+ nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, kwalifikują się oni do leczenia wspomagającego z zastosowaniem inhibitorów receptora FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorów składnika C5 dopełniacza (np. ekulizumab). Rytuksymab (RTX) powinien być rozważany u chorych z oporną na leczenie postacią LRP4+ lub seronegatywną (Ab-). Dawkowanie: • inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab), dawka początkowa 900 mg, dawka podtrzymująca: 900 mg tygodniowo przez 4 tygodnie, 1200 mg w 5. tygodniu, a następnie 1200 mg co dwa tygodnie; • inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa), dawka początkowa: 10 mg/kg, dawka podtrzymująca: 10 mg/kg cykle leczenia trwające 4 tygodnie, z dożylnymi wlewami raz w tygodniu; wspomniano również, że batoklimab i nipokalimab były badane w badaniach klinicznych fazy 3, porównujących leczenie z opieką

⁹ Niektóre z potencjalnie skutecznych terapii obejmują także inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), inhibitory FcRn (np. efgartigimod, rozanoliksyzumab), inhibitory dopełniacza C5 (np. ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) oraz leki alkilujące (np. cyklofosfamid). Spośród nich w wytycznych wymieniono jedynie efgartigimod, rozanoliksyzumab i zilukoplan, ponieważ są to leki najlepiej znane autorom poza badaniami klinicznymi. Autorzy zaznaczają, że nie oznacza to, że są to jedyne dostępne leki ani że są w jakikolwiek sposób lepsze od innych leków o podobnym mechanizmie działania.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Gilhus 2024		standardową. Nie ujęto jednak tych leków w wytycznych, ponieważ w trakcie ich tworzenia leki te pozostawały na etapie badań klinicznych. terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab), dawka wg NMRC.
		<u>Lek pierwszego wyboru w ramach terapii immunosupresyjnej: rytuksymab:</u> - w przypadku nowo rozpoznanej choroby <u>jako alternatywę dla GKS i azatiopryny</u>; - w przypadku oporności na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w chorobie nowo rozpoznanej. Lek drugiego i trzeciego wyboru, ze względu na koszt u chorych z ciężką miastenią, w przypadku oporności na wcześniejsze standardowe leczenie immunosupresyjne: inhibitory dopełniacza C5 (m.in. rawulizumab, ekulizumab, zilukoplan); inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa). W wytycznych wspomniano także o nowych i eksperymentalnych terapiach, takich, jak: - przeciwciało monoklonalne anty-CD19 – inebilizumab, niedawno zatwierdzone w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych, obecnie w fazie 3 badań klinicznych dla uogólnionej MG z przeciwciałami MuSK i AChR; - przeciwciało monoklonalne anty-CD38 – TAK-079, eliminujące komórki plazmatyczne. Badanie fazy 2 w gMG nie wykazało efektu klinicznego od początku do 32. tygodnia, chociaż poziomy autoprzeciwciał miały tendencję do większego spadku przy aktywnym leczeniu; - daratumumab (anty-CD38) – przyniósł znaczną poprawę kliniczną w ciężkiej MG; - kladrybina, doustny analog purynowy, który selektywnie eliminuje limfocyty; - komórki CAR-T rozpoznające antygen dojrzewania komórek B – trwa badanie fazy 2 z zastosowaniem w gMG; - przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych w opornej MG – opublikowano kilka opisów przypadków i serii przypadków z poprawą kliniczną po autologicznym przeszczepieniu; - interleukina-6 – modulacja sygnalizacji wpływa na produkcję autoprzeciwciał i tłumi aktywność choroby w zapaleniu nerwów wzrokowych; - satralizumab – trwa badanie fazy 3 z zastosowaniem w uogólnionej MG; - tocilizumab, modulujący sygnalizację IL-6. Opublikowano poprawę kliniczną u dwóch chorych z oporną MG, trwa badanie fazy 2; - telitacicept – w pełni ludzkie białko fuzyjne TACI-Fc, które blokuje stymulator limfocytów B oraz ligand indukujący proliferację. Badanie fazy 3 w gMG jest w toku. Zalecenia dotyczące nowych i eksperymentalnych terapii: - żadna z wymienionych terapii nie posiada dowodów na skuteczność kliniczną w MG;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		• mogą być one rozważane wyłącznie w wyjątkowo opornych i bardzo ciężkich przypadkach, gdy standardowe leczenie jest nieskuteczne lub nietolerowane; • tocilizumab ma dobry profil tolerancji i może być rozważany w MG z ciężkimi lub umiarkowanie ciężkimi objawami opornymi na leczenie; • kladribina i inebilizumab mogą być rozważane w ciężkiej, opornej MG; • przeszczepienie komórek macierzystych zalecane jest wyłącznie w najcięższych przypadkach MG opornej na leczenie i tylko w ośrodkach z niskim odsetkiem powikłań.
AWMF 2023		MG o wysokiej aktywności oraz choroba oporna (silny konsensus): AChR-Ab(+) należy stosować: • ekulizumab ± tymektomia – tylko w przypadku choroby opornej; • rawulizumab ± tymektomia; • efgartigimod alfa ± tymektomia – jako terapia typu <i>add-on</i>. LRP-4-Ab(+) lub seronegatywna można rozważyć: • efgartigimod alfa ± tymektomia – <i>off-label</i>; • ekulizumab ± tymektomia – <i>off-label</i>; • rawulizumab ± tymektomia – <i>off-label</i>. AChR-Ab(+), LRP-4-Ab(+) lub seronegatywna można rozważyć • rytuksymab ± tymektomia – jako terapia pierwszego wyboru, <i>off-label</i>; • IVIg, PLEX – jako terapie drugiego wyboru. Oczna MG powinny być leczone farmakologicznie w taki sam sposób jak MG u dorosłych – z uwzględnieniem podtypu przeciwciał oraz aktywności choroby. U dzieci przed okresem dojrzewania należy brać pod uwagę możliwość samoistnych remisji. Terapia rytuksymabem oraz ekulizumabem w młodzieńczej gMG powinna być również rozważana indywidualnie jako opcja poza wskazaniami (<i>off-label</i>). W przypadku przełomu miastenicznego można rozważyć zastosowanie plazmaferezy lub immunoadsorpcji, a także podanie dożyłnej immunoglobuliny (silny konsensus).
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		• Ekulizumab – wskazaniem do jego zastosowania jest MG z obecnością przeciwciał anty-AChR, niereagująca na dotychczasowe leczenie immunosupresyjne. • Rawulizumab – stosuje się go jako terapię uzupełniającą standardowe leczenie dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała anty-AChR. • Efgartigimod alfa jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające standardową terapię dorosłych chorych z uogólnioną MG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
ICG 2021		Ekulizumab należy rozważyć w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie, uogólnionej MG AChR-Ab+ (mediana 9, zakres 2–9). - Dopóki nie będą dostępne dalsze dane umożliwiające porównanie kosztów i skuteczności z innymi metodami leczenia, ekulizumab należy rozważyć po niepowodzeniu prób innych immunoterapii w osiągnięciu celów leczenia (mediana 9, zakres 5–9). - Skuteczność rytuksymabu w opornej miastonii AChR-Ab+ nie jest potwierdzona. Jest to opcja leczenia, jeśli chorzy nie odpowiadają na leczenie lub nie tolerują innych leków immunosupresyjnych (mediana 8, zakres 4–9).
PSSND 2026	Plazmafereza (PLEX) i IVIg	<u>IVIg i plazmafereza (PLEX):</u> - leczenie podtrzymujące u wybranych przypadków gMG AChR-Ab+ oraz gMG MuSK-Ab+, przy nieskuteczności leczenia prednizolonem, rytuksymabem oraz inhibitorami C5 (wyłącznie AChR-Ab+) - jako terapia pomostowa do momentu oczekiwanej odpowiedzi na stosowane klasyczne leki immunosupresyjne. - IVIg – w dawce 2g/kg 2-5 dni (indukcja), a następnie w niższej dawce (podtrzymanie) co 4 tyg. (lub rzadziej); - PLEX – 3-5 sesji co 2 dni (indukcja), a następnie 1-3 sesji co 2 dni co miesiąc.
Wytyczne włoskie 2026		<u>IVIg i plazmafereza (PLEX):</u> - w przypadku zaostrzeń MG; - w uzasadnionych przypadkach przed zabiegiem operacyjnym (MG AChR-Ab+).
PSSND 2026	Leczenie operacyjne – tymektomia	<i>Zalecenia oparto na międzynarodowych wytycznych z 2016 roku.</i> Wskazania do tymektomii: - chorzy z grasiczakiem; - we wczesnym okresie gMG AChR-Ab+, jeśli początek choroby przypada między 18. a 50. r.ż.; - chorzy gMG AChR-Ab+, u których odpowiedź na początkową immunoterapię w odpowiednim schemacie jest niewystarczająca lub występują nietolerowane działania niepożądane; - chorzy z gMG seronegatywną, jeśli odpowiedź na leczenie immunosupresyjne jest niezadowalająca lub w celu ograniczenia działań niepożądanych – do rozważenia; - chorzy z oczną postacią MG AChR-Ab+, jeśli odpowiedź na pirydostygminę jest niewystarczająca, a leczenie immunosupresyjne jest odrzucane, nietolerowane lub nieskuteczne – do rozważenia. Tymektomia w przebiegu MG jest zabiegiem planowym i powinna być wykonywana, gdy chory jest stabilny, a operacja uznana za bezpieczną.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Leczenie przedoperacyjne (IVIg lub PLEX) można zastosować w celu zapobiegania ciężkiemu zaostrzeniu lub przełomowi miastenicznemu u chorych z utrzymującą się umiarkowaną lub ciężką MG (klasy MGFA III lub IV). Stosowanie doustnych GKS w czasie wykonywania tymektomii, nawet w wysokich dawkach, nie jest przeciwwskazane ani szkodliwe.
Wytyczne włoskie 2026		Wskazania do tymektomii (MG AChR-Ab+): - chorzy z grasiczakiem; - chorzy <60 r.ż. Niezalecana u chorych gMG MuSK-Ab+.
ABN 2025		- Powinna być wykonana w przypadku grasiczaka, jeśli stan chorego na to pozwala; - zalecana we wczesnym etapie choroby u chorych z uogólnioną miastenią typu AChR+ bez grasiczaka, poniżej 50. roku życia; - do rozważenia u chorych z oczną miastenią typu AChR+, którzy wymagają leczenia immunosupresyjnego w celu osiągnięcia remisji, oraz u chorych w wieku 50–65 r. ż. z uogólnioną miastenią typu AChR. [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT]
De Bleecker 2024		Zalecana u chorych: - u których wykryto w diagnostyce obrazowej grasiczaka lub powiększenie grasicy; - AChR+, w wieku 18-50 r. ż..
Gilhus 2024		Rekomendowana chirurgia małoinwazyjna u chorych: - u których wykryto w diagnostyce obrazowej grasiczaka; - AChR-Ab (+) poniżej 50 r. ż. – w czasie 4 miesięcy od rozpoznania; - z gMG bez grasiczaka, AChR+, w wieku 50-65 lat, należy rozważyć wczesną tymektomię, jeśli nie osiągnięto minimalnych objawów lub jeśli chory doświadcza istotnych działań niepożądanych leczenia.
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		Zalecana u chorych: - z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania; - z podejrzeniem grasiczaka. U dzieci z wrodzonymi zespołami miastenicznymi tymektomia nie ma żadnego uzasadnienia.
AWMF 2023		Tymektomia (silny konsensus): u chorych z gMG AChR-Ab (+), w wieku 18-65 r. ż., tymektomię (przez mostek lub metodą małoinwazyjną) należy wykonać możliwie jak najwcześniej – w czasie 2 lat od potwierdzenia diagnozy, nie później niż w czasie 5 lat;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- może być rozważana u chorych z seronegatywną gMG oraz z LRP4-Ab (+), jeśli choroba wykazuje wysoką aktywność w czasie pierwszych 2 r. ż., o ile to możliwe; - u chorych z gMG z MuSK-Ab (+) tymektomia nie powinna być wykonywana.
ICG 2021		U chorych z uogólnioną postacią MG z AChR-Ab, w wieku 18–50 r. ż., należy rozważyć tymektomię na wczesnym etapie choroby w celu poprawy wyników klinicznych i zminimalizowania wymagań dotyczących immunoterapii i konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (mediana 9, zakres 2–9). Należy zdecydowanie rozważyć tymektomię u chorych z gMG AChR-Ab+, jeśli nie odpowiadają oni na wstępną odpowiednią próbę immunoterapii lub nie tolerują działań niepożądanych tej terapii (mediana 9, zakres 5-9). Tymektomia w MG jest zabiegiem planowym i powinna być wykonywana, gdy stan chorego jest stabilny i uznany za bezpieczny do zabiegu, w którym ból pooperacyjny i czynniki mechaniczne mogą ograniczać czynność oddechową (mediana 9, zakres 8-9). Obecne dane nie wspierają wskazania do tymektomii u chorych z przeciwciałami przeciwko MuSK, LRP4 lub agrynie (mediana 9, zakres 6–9).
PSSND 2026		I linia leczenia – GKS (opisane powyżej). II linia leczenia – rytuksymab – zalecany w przypadku wszystkich chorych, u których stwierdzono nieskuteczność, brak tolerancji lub odmowę stosowania GKS.
Wytyczne włoskie 2026	Leczenie MuSK-MG	<u>Leczenie objawowe:</u> - pirydstygmina – zła tolerancja, niewielka skuteczność; 3,4-diaminopirydyna – <i>off-label</i>, ograniczone dowody. <u>GKS:</u> - prednizon, prednizolon; - w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (w przypadku wysokiego ryzyka zdarzeń niepożądanych); - w przypadku uzyskania zadowalającej odpowiedzi – redukcja dawki do minimalnej skutecznej lub do całkowitego odstawienia. <u>Niesteroidowe leki immunosupresyjne:</u> - jako leczenie skojarzone z GKS – w przypadku braku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi lub utrzymywania się wysokich dawek GKS, lub w przypadku wysokiego ryzyka zdarzeń niepożądanych przed rozpoczęciem leczenia GKS; - w przypadku uzyskania zadowalającej odpowiedzi – redukcja dawki do minimalnej skutecznej lub do całkowitego odstawienia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<u>Rytuksymab:</u> • powinien być wcześniej rozważany jako opcja poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>) u chorych z niewystarczającą kontrolą objawów po leczeniu pierwszego rzutu (zgoda, silna zgoda 100%); • przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku przewlekłych zakażeń, a także oznaczenie liczby limfocytów B (CD19+) oraz poziomu Ig w surowicy (zgoda, silna zgoda 100%); • decyzja o ponownym leczeniu rytuksymabem powinna być podejmowana na podstawie stanu klinicznego (zgoda, silna zgoda 100%). <u>Antagoniści receptora FcRn:</u> • antagoniści FcRn (w tym rozanoliksyzumab) jako terapia dodana – w przypadku niezadowolającej odpowiedzi lub częstych zaostrzeń.
ABN 2025		MuSK-MG jest często oporna na większość konwencjonalnych terapii MG, ale bardzo dobrze reaguje na rytuksymab. Wczesne zastosowanie rytuksymabu zaleca się u chorych objawowych z MuSK-MG z objawami opuszkowymi. Dawka stosowana w badaniach MuSK-MG to 1000 mg w dniu 1 i powtórzenie podania w dniu 14.
De Bleecker 2024		I linia leczenia – pirydostygmina (choć reakcja na pirydostygminę u chorych z gMG z MuSK+ jest słaba, lek ten często wywołuje działania niepożądane). II linia leczenia – leki immunosupresyjne GKS oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne. III linia leczenia – jeśli terapia GKS jest nieskuteczna zaleca się zastosowanie rytuksymabu. Plazmafereza może być rozważana jako terapia pomostowa u chorych z ciężkimi objawami opuszkowymi. Tymektomia nie jest wskazana.
AWMF 2023		Leczenie chorych MuSK-Ab(+) o przebiegu łagodnym/umiarkowanym (silny konsensus): • terapia objawowa + GKS+/lub AZA – leczenie pierwszego wyboru; • GKS +/lub mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, metotreksat, takrolimus – leczenie drugiego wyboru. Leczenie chorych MuSK-Ab(+) z wysoką aktywnością choroby: • +/-GKS i/lub • przeciwciała przeciwko CD20 (np. rytuksymab – <i>off-label</i>) – lek pierwszego wyboru; • IVIg, modulatory FcRn (np. efgartigimod alfa – <i>off-label</i>), plazmafereza/immunoabsorpcja, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, bortezomib oraz cyklofosfamid – leczenie drugiego wyboru. W przypadku przełomu miastenicznego, jak u pozostałych chorych: • IVIg, plazmafereza/immunoabsorpcja, terapia pulsowa steroidami.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		U chorych z MuSK-MG często po zażyciu leków objawowych (antycholinesterazowych) występują objawy cholinergiczne. W związku z tym w MuSK-MG możliwe jest leczenie immunosupresyjne GKS stosowanymi w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego. Do zalecanych terapii należą również: • rytuksymab; • PLEX; • IVIg.
ICG 2021		Rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u chorych z MuSK-Ab+, u których odpowiedź na początkową immunoterapię jest niezadowalająca (mediana 9, zakres 4-9). Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie gMG z AChR-Ab+ jest niepewna i stosowana tylko wtedy, gdy chorzy nie odpowiadają na inne leki immunosupresyjne lub ich nie tolerują (mediana 8, zakres 4-9).
PSSND 2026	Leczenie przełomu miastenicznego	Przełom miasteniczny – wskazanie do hospitalizacji. Pirydostygminę należy odstawić po intubacji dotchawiczej, aby zmniejszyć wydzielanie w obrębie jamy ustno-gardłowej i dróg oddechowych. Nie ma konieczności jej odstawiania u chorych, u których wdrożono wentylację nieinwazyjną. Zalecane leczenie (wybór indywidualny): • PLEX (MuSK-Ab+, jawny przełom miasteniczny, przewlekła choroba nerek, stany nadkrzepliwości, ciężka choroba tętnic) – w zależności od sytuacji klinicznej 5-8 sesji; • IVIg (sepsa, zaawansowany wiek, istotne choroby serca, skaza krwotoczna) – 2g/kg w czasie 2-5 dni.
ABN 2025		Przełom miasteniczny: • PLEX (4-5x); [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, RCT] • IVIg (1 g/kg lub 2 g/kg w dawkach podzielonych przez 2-5 dób); [Siła zalecenia/poziom dowodów: praktyka kliniczna, serie przypadków, RCT] • zwiększenie dawki prednizolonu do 1 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę). • jeśli leczenie ratunkowe (plazmafereza/IVIg) nie zostało zastosowane, należy rozpocząć podawanie prednizolonu w dawce 5–10 mg/dobę i zwiększać ją o 5 mg co drugi dzień, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Dożylna immunoglobulina oraz plazmafereza powinny być stosowane wyłącznie w ciężkiej gMG w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych, gdy istnieje ryzyko nadchodzącego lub już rozwiniętego przełomu miastenicznego. Nie powinny być stosowane rutynowo jako terapia podtrzymująca.
De Bleeker 2024		W przypadku zaostrzeń lub przełomu miastenicznego można zastosować krótkoterminowe, szybko działające terapie, takie jak PLEX oraz IVIg.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Gilhus 2024		Przełom miasteniczny • IVIg; • PLEX. • zwiększenie immunoterapii.
AWMF 2023		Silny konsensus: • IVIg; • PLEX • terapia pulsowa steroidami.
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		• IVIg – częściej stosowane w dawce 2 g/kg mc. na kurację; • PLEX – możliwa szybsza poprawa niż w przypadku IVIg; • równocześnie rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi GKS.
Gilhus 2024	Miastenia dziecięca	• bromek pirydostygminy – lek I wyboru; u chorych pediatrycznych dawkowanie rozpoczyna się od 1 mg/kg/dobę, a typowa dawka wynosi 7 mg/kg/dobę; • w przypadku leczenia immunosupresyjnego u dzieci szczególnie ważne jest krótkotrwałe leczenie i niska dawka steroidów; • nie przeprowadzono randomizowanych badań nad stosowaniem rytuksymabu u dzieci z miastenią, jednak lek ten powinien być rozważany w przypadku umiarkowanych i ciężkich objawów, zwłaszcza na początkowym etapie choroby; • tymektomia u dzieci jest rekomendowana na takich samych zasadach jak u dorosłych.
AWMF 2023		• pirydostygmina do dawki 720 mg – lek I wyboru (konsensus); u dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dostosowanie dawki do masy ciała; • doustne GKS powinny być stosowane w leczeniu łagodnej/umiarkowanej do (wysoce) aktywnej MG/młodocianej MG i ocznej MG jako podstawowe immunoterapeutyki, w dawkach odpowiednich dla danego stopnia nasilenia choroby przez możliwie najkrótszy czas, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silny konsensus); • młodzieńcza gMG oraz oczna MG muszą być leczone farmakologicznie w taki sam sposób jak MG u dorosłych – z uwzględnieniem podtypu przeciwciał oraz aktywności choroby. U dzieci przed okresem dojrzewania należy brać pod uwagę możliwość samoistnych remisji. Terapia rytuksymabem oraz ekulizumabem w młodzieńczej gMG powinna być również rozważana indywidualnie jako opcja <i>off-label</i>. W przypadku przełomu miastenicznego można rozważyć zastosowanie plazmaferezy lub immunoadsorpcji, a także podanie dożylniej immunoglobuliny (silny konsensus).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Konsensus Ekspertów Polskich 2023		u dzieci i młodzieży w wieku 5–12 r.ż. tymektomia powinna być przeprowadzana tylko po niepowodzeniu standardowej terapii farmakologicznej (inhibitory AChE, GKS); U młodzieży w wieku 13 r.ż. i starszej procedura powinna być kontynuowana tak jak w przypadku na gMG AChR-Ab (+), w wieku 18-65 r. ż.
		- zasady dotyczące leczenia są takie same jak u dorosłych; - dawki leków przeliczane na masę ciała chorych; - dążenie do uzyskanie stabilnej poprawy przy równoczesnym maksymalnym ograniczeniu działań niepożądanych leków immunosupresyjnych i przewlekłej sterydoterapii; - u dzieci z wrodzonymi zespołami miastenicznymi możliwe jest leczenie objawowe, natomiast tymektomia nie ma żadnego uzasadnienia.

Skróty: RCT – randomizowane badanie kliniczne; MG-ADL – skala aktywności życia codziennego u chorych z miastenią; MGFA – Amerykańska Fundacja Miastenii; NMRC – Referencyjne Centrum Chorób Nerwowo-Mięśniowych;

Poziom zaleceń i siła rekomendacji:

ICG ocena zaleceń:

- 1-3 nieodpowiednie;
- 4-6 niepewne;
- 7-9 właściwe.

AWMF:

Zalecenia opracowane w oparciu o procedurę konsensusu, z uwzględnieniem różnych poziomów rekomendacji (należy/nie należy, powinno się/nie powinno się, można rozważyć/zrezygnować) oraz siły konsensusu (silny konsensus, konsensus, zgoda większości, brak zgody większości)

Wytyczne włoskie 2026:

Głosowanie przeprowadzono z wykorzystaniem anonimowej platformy *Welphi*, która umożliwiała ekspertom określenie poziomu zgody w pięciostopniowej skali: zdecydowanie się zgadzam (5), zgadzam się, neutralnie, nie zgadzam się oraz zdecydowanie się nie zgadzam (1).

Konsensus definiowano jako 100% zgodności (obejmującej zarówno odpowiedzi „zgadzam się”, jak i „zdecydowanie się zgadzam”) bez dodatkowych komentarzy ze strony panelistów.

Źródło: PSSND 2026, Wytyczne włoskie 2026, ABN 2025, De Bleecker 2024, Gilhus 2024, AWMF 2023, Konsensus Ekspertów Polskich 2023, ICG 2021

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie terapii w Polsce

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych chorych z uogólnioną miastenią obejmuje:

- leczenie objawowe **inhibitorami AChE**, takimi jak bromek pirydostygminy w pierwszej linii. Leczenie to może zapewnić szybką pomoc pod kątem objawów choroby, jednak u większości chorych rozwijają się cholinergiczne działania niepożądane z powodu nadmiernej stymulacji autonomicznego układu nerwowego.
- w drugiej linii leczenia terapia z wykorzystaniem immunosupresyjnych leków niecelowanych, takich jak **GKS i niesteroidowe leki immunosupresyjne** (np. m.in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu, metotreksatem). Terapia z wykorzystaniem tych leków wiąże się z krótko- i długoterminową toksycznością. Według najnowszych zaleceń *PSSND 2026* cyklofosfamid, cyklosporyna i takrolimus nie powinny być stosowane w leczeniu MG.
- leczenie uzupełniające standardową terapię – zaleca się **opcje leczenia zaawansowanego**. Dobór ścieżki terapeutycznej jest uzależniony od podtypu immunologicznego, tj. obecności przeciwciała AChR, MuSK oraz LRP4 lub Ab-:
 - **u chorych z AChR+ (najczęściej występujący podtyp)** jako terapię dodaną do leczenia objawowego i/lub immunosupresyjnego stosuje się leczenie z wykorzystaniem **inhibitorów dopełniacza C5** (m.in. ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan), **inhibitorów FcRn** (m.in. nipokalimab, efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab), **rytuksymabu**;
 - **u chorych z MuSK+** zalecana jest terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. **rytuksymab**) jest jako opcja leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu. **Inhibitory FcRn** (np. efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab) mogą być rozważane jako terapia uzupełniająca lub II wyboru, choć dane są bardziej ograniczone niż dla AChR+.
- w określonych przypadkach zaleca się również wykonanie **tymektomii**. U chorych, którzy wyczerpali wszystkie inne możliwości leczenia, a których stan kliniczny ulega pogorszeniu rozważa się **terapię ratunkową** tj. PLEX oraz IVIg, które z kolei wiążą się z powtarzalnym i czasochłonnym leczeniem w warunkach szpitalnych [ABN 2025, Konsensus ekspertów 2023, Raport TLI 2025].

Analiza sposobu finansowania terapii stosowanych w leczeniu gMG

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu gMG.

W Polsce funkcjonuje Program lekowy B.157., który dotyczy leczenia chorych dorosłych z uogólnioną postacią miastenii. W ramach programu możliwa jest kwalifikacja chorych do terapii:

- rytuksymabem;
- efgartigimodem alfa;
- rawulizumabem [Obwieszczenie MZ].

Należy podkreślić jednak, że rytuksymab w ramach tego programu lekowego, jest finansowany we wskazaniu pozarejestacyjnym [Obwieszczenie MZ].

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z programu lekowego, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego. Zmiana terapii z efgartigimodu alfa na rawulizumab oraz z rawulizumabu na efgartigimod alfa, przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do danej terapii, jest możliwa w przypadku:

- wystąpienia przeciwwskazań zgodnych z aktualną ChPL;
- braku skuteczności leczenia [Obwieszczenie MZ].

Aktualnie w Polsce nie istnieje Program lekowy dotyczący leczenia miastenii w populacji pediatrycznej.

Kryteria kwalifikacji chorych do terapii w ramach obecnie obowiązującego PL B.157. przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Kryteria kwalifikacji i wyłączenia chorych z PL B.157.

KRYTERIA KWALIFIKACJI	RYTUKSYMAB	EFGARTIGIMOD ALFA*	RAWULIZUMAB*
OGÓLNE	M.in.: - wiek: 18 lat i powyżej; - rozpoznanie miastonii uogólnionej, według MGFA: klasa II, III lub IV; - całkowity wynik w skali MG-ADL ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.		
SZCZEGÓŁOWE	M.in.: dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR, ARAB) lub dodatni wynik badania na obecność <u>przeciwciał przeciwko LRP4</u> lub dodatni wynik <u>przeciwciał przeciwko MuSK</u> lub w przypadku chorych seronegatywnych stwierdzenie zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej wykazane w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości (próbie miastenicznej) lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) - w przypadku chorych z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią <u>rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca</u>, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1 PL. - w przypadku chorych AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: - u chorych w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,	M.in.: dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR <u>chorzy objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych</u> odnotowano: - leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu - stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy - utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w czasie roku	M.in.: dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR <u>chorzy objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych</u> odnotowano: - leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu - stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy - utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w czasie roku poprzedzającego

KRYTERIA KWALIFIKACJI	RYTUKSYMAB	EFGARTIGIMOD ALFA*	RAWULIZUMAB*
	b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w czasie poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, 4) u chorych seronegatywnych (bez AChRAb, MuSKAb, LRP4Ab) brak podstaw do rozpoznania <u>genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenicznego lub zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.</u>	poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego.</i>	rozpoczęcie leczenia rawulizumabem, lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego.</i>
KRYTERIA WYŁĄCZENIA	M.in.: brak skuteczności terapii definiowanej jako <u>brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL</u> w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie do 6 miesięcy.	M.in.: brak skuteczności terapii definiowanej jako <u>brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL</u> w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie.	M.in.: brak skuteczności terapii definiowanej jako <u>brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL</u> w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy.

*Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia efgartigimodem alfa/ rawulizumabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Źródło: Obwieszczenie MZ

Refundowane w leczeniu miastenii w Polsce opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w Polsce

Terapia ¹⁰	ZOMZ	ODP	Wskazanie
Wykaz A			
Bromek pirydostygminy (Mestinon®)	A1	ryczałt	Wskazanie rejestracyjne: miastenia
Mykofenolan mofetylu (CellCept®)	A1	ryczałt	Wskazanie pozarejestracyjne: miastenia. Brak wskazania wieku chorych
Takrolimus (Advagraf®)	A1	ryczałt	Wskazanie pozarejestracyjne: miastenia. Brak wskazania wieku chorych
GKS np. prednizon (Encorton®)	A1	ryczałt	Zespół miasteniczny; miopatia zapalna
Leki immunosupresyjne: np. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, cyklofosfamid	A1	ryczałt	Wskazanie pozarejestracyjne: w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL.
Program lekowy			
Rytuksymab	B.157	bezpłatnie	Dorośli chorzy z dodatnim mianem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR, ARAB) lub przeciwciał anty-MuSK lub anty-LRP4 lub w przypadku chorych seronegatywnych ze stwierdzonymi zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej wykazanymi w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości.
Efgartigimod alfa			Dorośli chorzy z dodatnim mianem przeciwciał anty-AChR.
Rawulizumab			
Leczenie ratunkowe/ Hospitalizacja			
Immunoglobuliny (immunoglobulina ludzka podawana dożylnie) ¹¹	Program lekowy B.67.	Bezpłatnie	Miastenia* Brak wskazania wieku chorych

¹⁰ Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

¹¹ Immunoglobuliny ludzkie podawane dożylnie traktowane są jako leczenie ratunkowe. Cechują się szybkim, lecz krótkotrwałym działaniem.

Terapia ¹⁰	ZOMZ	ODP	Wskazanie
Plazmafereza ¹²	5.53.01.00009385., 52.01.0000938 Plazmafereza lecnicza, plazmafereza lecnicza z hospitalizacją	Bezpłatnie	W ramach hospitalizacji wykonuje się leczenie polegające na wymianie osocza – plazmaferezę
Tymektomia	Świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego	Bezpłatnie	Usunięcie guza u chorych z miastenią i guzem grasicy.

*Przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z punktów: 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20 ml/kg mc; 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg); 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%; 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy; 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania; 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym; 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia; ODP – odpłatność;

Źródło: dane NFZ 2025 i Obwieszczenie MZ

Na stronie AOTMiT zidentyfikowano ponadto informację, że na wykazie TLI z 2025 roku znalazł się produkt leczniczy Rystiggo® (rozanoliksyzumab). Rozanoliksyzumab ostatecznie nie znalazł się na wykazie TLI opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) w czerwcu 2025, dlatego podmiot odpowiedzialny nie ma podstaw do ubiegania się o refundację z Funduszu Medycznego. Na stronie AOTMiT zidentyfikowano informację o zakończonym procesie refundacyjnym dla leku Rystiggo®¹³. Lek ten otrzymał pozytywną, warunkową Rekomendację Prezesa AOTMiT w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)” [REK 173/2025].

Rejestrację w leczeniu chorych z miastenią posiada również od grudnia 2023 roku produkt leczniczy Zilbrysq® (zilucoplan). Na stronie AOTMiT zidentyfikowano informację o toczącym się procesie refundacyjnym dla leku Zilbrysq®, ale nie wskazano informacji w jakim wskazaniu¹⁴.

¹²Procedura ta stanowi leczenie ratunkowe w przypadku zagrażającego życiu przełomu miastenicznego.

¹³<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9210-147-2025-zlc?highlight=WyJyeXN0aWdnbyJd>

¹⁴<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9431-12-2026-zlc?highlight=WyJ6aWxicnlzcSJd>

4.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna

4.3.1. Obciążenie chorobą

Chorzy z gMG doświadczają nagłych i ciężkich zaostrzeń choroby, charakteryzujących się okresami zwiększonego nasilenia objawów. Przebieg gMG jest nieprzewidywalny – u 96% chorych występują częste wahania objawów, a w okresie 32,7 miesiąca około 49% miało co najmniej jedno zaostrzenie [Jackson 2023, Grover 2025]. Miastenia bywa określana mianem „choroby płatka śniegu”, ze względu na jej zróżnicowany przebieg u poszczególnych chorych [Pesa 2024].

Wykazano, że objawy związane z gMG wpływają na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia i codzienne czynności. Choroba może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania infekcji dróg oddechowych i upadków oraz działaniami niepożądanymi szeroko stosowanych, nieswoistych terapii immunosupresyjnych [EMA 2025].

Około 30% chorych doświadczają osłabienia mięśni oddechowych, co może stanowić zagrożenie życia, około 70% ma problemy z poruszaniem się i chodzeniem, 15-40% zmaga 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. Wszystkie te objawy znacząco ograniczają codzienne aktywności [Prudlo 2007, Twork 2010, Llabrés 2005, Behbehani 2023].

Szczególnie groźne są zaburzenia połykania, które w miastonii są podobne do tych po uszkodzeniu nerwu krtaniowego wstecznego albo udarze mózgu. Trudności w przełykaniu mogą powodować niedożywienie prowadzące do utraty masy ciała. Zaburzenia połykania mogą spowodować także zwiększone ryzyko zadławienia się podczas picia czy jedzenia, a pokarm, który zatrzymuje się w krtani powoduje ogromny ból [AWA Ultomiris 2024, Konsensus ekspertów 2023]. W toku trwania choroby zauważa się także problemy z oddychaniem podczas snu spowodowane wiotkością podniebienia oraz zaburzenia wentylacji. Około 70% chorych spełnia także kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia [Konsensus ekspertów 2023].

Niekontrolowana gMG może prowadzić do zagrażającego życiu przełomu miastenicznego u $\geq 20\%$ chorych, wymagającego hospitalizacji (średnia długość pobytu: 15 dni) oraz średnio 5,65 wizyt na oddziale ratunkowym w czasie 12 miesięcy po przełomie [Chaudhuri 2009, Ramsaroop 2023, Philips 2021]. Przełom miasteniczny może wymagać mechanicznej wentylacji, żywienia przez sondę i podania tzw. terapii ratunkowych tj. szybko działających leków immunosupresyjnych i intensywnej terapii, a ostatecznie może zagrażać życiu [EMA 2025]. **Szacuje się, że około 5–9% chorych umiera z powodu gMG** [Grob 2008].

Objawy miastonii są przyczyną stanów depresyjnych. Niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu osłabienia mięśni mimicznych twarzy, które nie pozwala na niewerbalne wyrażenie emocji. Rezygnacja z pracy wiąże się z koniecznością pobierania rent zdrowotnych, które nie są jednak łatwo dostępne dla chorych z MG. Ponadto, wielu jest zależna od pomocy drugiej osoby, najczęściej małżonka, rodzica czy dorosłego dziecka. Często taki opiekun musi również przynajmniej częściowo zrezygnować z pracy zawodowej. **Problem najczęściej dotyka młodych kobiet, ponieważ to właśnie w ich przypadku przebieg miastonii jest najcięższy** [Konsensus ekspertów 2023]. Pogorszenie jakości życia jest obserwowane zwłaszcza w wyższych klasach MGFA, u chorych MuSK+ (w porównaniu z AChR+), kobiet (w porównaniu z mężczyznami), osób młodszych (w porównaniu ze starszymi) oraz chorych opornych na leczenie (w porównaniu z nieopornymi) [Boscoe 2019, Cutter 2019].

Jakość życia chorych i obciążenie ekonomiczne

W badaniu *Pesa 2024* wykazano, że osłabienie mięśni pozostaje istotnie powiązane ze stanem funkcjonalnym, szczególnie w kontekście objawów wpływających na zdolność mówienia, jedzenia, widzenia oraz wykonywania podstawowych czynności, takich jak szczotkowanie zębów czy samodzielne wstawanie z pozycji siedzącej. Objawy oczne, takie jak opadanie powiek i podwójne widzenie, ograniczają szeroki zakres aktywności – od prowadzenia pojazdów, przez czytanie, po korzystanie z komputera – a w połączeniu z trudnościami w mówieniu utrudniają komunikację interpersonalną. Zaburzenia żucia i połykania mogą prowadzić do niedożywienia, a w cięższych przypadkach do konieczności założenia gastrostomii. Duszność ogranicza aktywność fizyczną i codzienne funkcjonowanie, a w niektórych przypadkach wymaga zastosowania wspomaganie oddechowego [Pesa 2024].

Wyższa kwalifikacja według MGFA wiąże się z istotniejszym upośledzeniem zdolności do wykonywania codziennych aktywności. Jednocześnie, mimo niższej kwalifikacji MGFA,

u wielu chorych w klasie I i II obserwowano występowanie zdarzeń takich jak przełom miasteniczny, hospitalizacja oraz choroby współistniejące [Pesa 2024].

Wyniki te podkreślają zmienność pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi do tej samej klasy MGFA – zarówno pod względem objawów klinicznych, obciążenia chorobą, jak i wpływu na funkcjonowanie w życiu codziennym. Zwracają również uwagę na konsekwencje niewystarczającej kontroli choroby, które mogą istotnie obniżać jakość życia chorego, niezależnie od klasyfikacji MGFA. Choć koreluje ona z nasileniem upośledzenia czynności dnia codziennego oraz innymi parametrami klinicznymi, nie oddaje ona w pełni indywidualnego przebiegu choroby. Z tego powodu w procesie terapeutycznym konieczne jest uwzględnienie indywidualnych doświadczeń chorego [Pesa 2024].

MG może wiązać się ze zwiększonym prawdopodobieństwem niższego statusu społeczno-ekonomicznego osób z tą chorobą. Wynika to z ograniczeń zdolności do pracy chorych oraz ich opiekunów. Wykazano także związek pomiędzy nasileniem upośledzenia funkcjonalnego w przebiegu gMG a prawdopodobieństwem przejścia chorego na emeryturę w okresie dziesięciu lat od rozpoznania [Pesa 2025].

Miastenia wiąże się z wysokimi kosztami opieki zdrowotnej; koszty te różnią się w zależności od stopnia nasilenia choroby, stosowanej terapii oraz obecności określonych chorób współistniejących. Wysokie obciążenie ekonomiczne związane z gMG wynika z nieoptymalnej kontroli choroby, hospitalizacji oraz stosowania kosztownych terapii ratunkowych, takich jak IVIg i PLEX [Zhdanova 2024, Jacob 2022].

Wyniki uzyskane z amerykańskich baz danych sugerują, że zaostrzenia i przełomy gMG znacząco zwiększają miesięczne, całkowite koszty opieki zdrowotnej, co podkreśla potrzebę skutecznych terapii w celu zmniejszenia obciążenia ekonomicznego oraz optymalizacji alokacji zasobów w leczeniu gMG [Labson 2025].

4.3.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Aktualnie w leczeniu miastении chorzy mogą stosować doustne leki objawowe, leki immunosupresyjne, operację usunięcia grasicy i leczenie ratunkowe (podanie immunoglobulin lub plazmafereza) w przypadku zagrażającego życiu przełomu miastenicznego.

Leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy może przynieść pewną ulgę w łagodnych przypadkach gMG. Jednak większość chorych z gMG wymaga również zastosowania innych metod np. tymektomii i/lub leczenia standardowego (SoC), w tym

kortykosteroidów i/lub leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna i takrolimus.

Znaczny odsetek chorych z gMG nie odpowiada na konwencjonalne leczenie standardowe, a klinicznie są oni narażeni na skrajne zmęczenie, znaczne upośledzenie funkcji z powodu niekontrolowanych objawów oraz częste przełomy miasteniczne i hospitalizacje. Konwencjonalne leczenie wiąże się z problemami dotyczącymi bezpieczeństwa i tolerancji, takimi jak zwiększone ryzyko zakażeń, nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i toksyczności nerkowej, co ogranicza jego stosowanie. Leczenie standardowe, takie jak kortykosteroidy, **charakteryzuje się również 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 także powoduje bardzo powolną poprawę a leczenie musi być prowadzone długotrwale (ponad 2 lata)**, co powoduje m.in. ryzyko utraty zdolności prokreacyjnych u kobiet z gMG [AWA Ultomiris 2024, Konsensus ekspertów 2023].

Co więcej, dostępność lekarzy zajmujących się tymi schorzeniami jest niewystarczająca dla osób chorych z MG, a konieczna jest ścisła współpraca między neurologiem, a diabetologiem w prowadzeniu chorych z miastenią i z już istniejącą cukrzycą podczas prowadzenia leczenia steroidami [AWA Ultomiris 2024, Konsensus ekspertów 2023]. Prowadzi to do wysokiego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

W *AWA Ultomiris 2024*, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii wskazała, że immunosupresja niesteroidowa również prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych, a ich charakter jest zależny od stosowanego leku:

- AZA: hepatotoksyczność, zapalenie trzustki, supresja szpiku i ryzyko zakażeń oportunistycznych;
- MMF: zaburzenia składowych krwi, ryzyko zakażeń w PML;
- RTX *off-label* we wskazaniu MG: skuteczność głównie w MuSK+, ryzyko zakażeń oportunistycznych, reaktywacji wirusowej, włączając postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zaburzenia rytmu serca [AWA Ultomiris 2024].

Inne metody terapeutyczne mające na celu usunięcie autoprzeciwciał, takie jak wymiana osocza, lub wywołujące efekty immunomodulacyjne, takie jak dożylna immunoglobulina,

działają szybciej, ale są zazwyczaj stosowane u chorych z przełomem miastenicznym [EMA 2025].

Terapie ratunkowe również niosą ze sobą ryzyko powikłań, są także kosztowne dla systemu ochrony zdrowia i wymagają hospitalizacji, która generuje dodatkowe koszty. W związku z niewystarczającą liczbą ośrodków oferujących dostęp do terapii ratunkowych, chorzy często leczeni są w ośrodkach odległych od ich miejsca zamieszkania co ogranicza dostępność do tej terapii [AWA Ultomiris 2024, AWA Vyvgart 2023].

Za główne obciążenia związane ze stosowaniem dostępnych opcji terapeutycznych wskazano konieczność połykania dużej ilości tabletek (co przy dysfagii stanowi spory problem), długi czas oczekiwania na efekt przyjmowanych terapii (nawet ponad 12 miesięcy) oraz licznie występujące działania niepożądane [Raport TLI 2025].

Dla chorych opornych na SOC zalecane opcje terapeutyczne obejmują inhibitory FcRn (np. efgartigimod i rozanoliksyzumab), inhibitory C5 (m.in. ekulizumab, rawulizumab i zilukoplan) oraz rytuksymab. **Jednak wszystkie te terapie mają istotne ograniczenia:**

- **zarejestrowane wskazanie dla inhibitorów FcRn ograniczone jest do dorosłych chorych z gMG AChR+** (np. efgartigimod i rozanoliksyzumab) lub MuSK+ (tylko rozanoliksyzumab). **Cykliczne dawkowanie, zależne od objawów, efgartigimodu i rozanoliksyzumabu powoduje zmienną kontrolę choroby**, zwiększając ryzyko zaostrzeń w okresach przerwy w leczeniu. Może ono być nieoptymalne u chorych z przewlekłą chorobą jak gMG. Cykliczne dawkowanie skutkuje również nieprzewidywalną liczbą cykli leczenia, a tym samym niepewnością kosztów terapii. Jest także związane z występowaniem działań niepożądanych, takich jak zakażenia i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [EMA Vyvgart, EMA Rystiggo, Howard 2024, Howard 2021];
- **inhibitory C5 (ekulizumab, rawulizumab i zilukoplan) z uwagi na mechanizm działania są zarejestrowane wyłącznie w leczeniu gMG AChR+ i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich, zagrażających życiu zakażeń meningokokowych**. W związku z tym wymagają dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa, a ich stosowanie wymaga szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorowania pod kątem ciężkich zakażeń meningokokowych [EMA Soliris, EMA Ultomiris, EMA Zilbrysq, Albazli 2020];

- **rytuksymab nie jest zarejestrowany w leczeniu gMG, a dowody kliniczne dotyczące jego skuteczności jako terapii podtrzymującej są ograniczone** [Opinia RP 2024].

Inhibitory FcRn i C5 mogą być w Polsce stosowane wyłącznie w populacji dorosłych, co oznacza pozostawienie chorych pediatrycznych z bardzo ograniczonymi opcjami terapeutycznymi po stwierdzeniu oporności na leczenie standardowe. **Żaden z leków z grupy terapii zaawansowanych nie jest w Polsce aktualnie dostępny i refundowany w populacji pediatrycznej** [Obwieszczenie MZ]. Ponadto chorzy posiadający przeciwciała anti-MuSK mają zwykle bardziej nasilone objawy i uogólnione osłabienie, częściej również doświadczają działań niepożądanych podczas leczenia pirydostygminą [Raport TLI 2025].

Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce w leczeniu gMG.

Rysunek 5.
Podsumowanie informacji dotyczących niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce w leczeniu gMG



Źródło: opracowanie własne

Chorzy na gMG czekają na dostęp do innowacyjnych terapii, które są skuteczne w kontrolowaniu objawów choroby, działają szybciej niż terapie SoC, a ich efekt utrzymuje się w czasie. Niezaspokojona potrzeba dotyczy również dostępu chorych do terapii, które nie mają tak wielu działań niepożądanych jak terapie standardowe [EMA 2025].

Potrzebna jest terapia pozwalająca istotnie zmniejszyć dawkę lub całkowicie zniwelować konieczność podawania kortykosteroidów, których długotrwałe przyjmowanie prowadzi do licznych działań niepożądanych i może prowadzić do niepełnosprawności. Z uwagi na zróżnicowany przebieg choroby, istotny jest również indywidualny dobór leczenia przez lekarza w porozumieniu z chorym.

W grupie chorych z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną znajdują się szczególnie chorzy poniżej 18 r.ż. oraz chorzy na miastenię uogólnioną, u których standardowe leczenie jest niewystarczające do kontroli objawów choroby, w tym:

- **chorzy z obecnymi przeciwciałami anti-MuSK+, zwłaszcza chorzy z przeciwwskazaniami lub nieskutecznością terapii RTX;**
- **chorzy z obecnymi przeciwciałami anti-AChR+, u których pomimo zastosowania dostępnych terapii (w tym inhibitorów C5) nie uzyskano wystarczającej kontroli choroby. W tej populacji, stanowiącej ok. 85% chorych z gMG, wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej dawkowanej w sposób stały, niezależnie od objawów (w przeciwieństwie do obecnie odstępnego blokera FcRn) odpowiada na potrzebę personalizacji leczenia – umożliwiając dobór terapii optymalnej dla indywidualnego profilu klinicznego chorego, w tym chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów dopełniacza lub nietolerancją dotychczasowego leczenia.**

5. Interwencja – nipokalimab

Produkt leczniczy Imaavy® (nipokalimab) został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Leków i Żywności (FDA) w kwietniu 2025 roku jako bloker FcRn w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej [FDA 2025].

W dokumencie CHMP przedstawiono informację, iż 18 września 2025 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wydał pozytywną opinię, zalecając przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Imaavy®, przeznaczonego do leczenia uogólnionej MG. Ostatecznie produkt leczniczy Imaavy® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28 listopada 2025 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV [CHMP 2025, EMA 2025a].

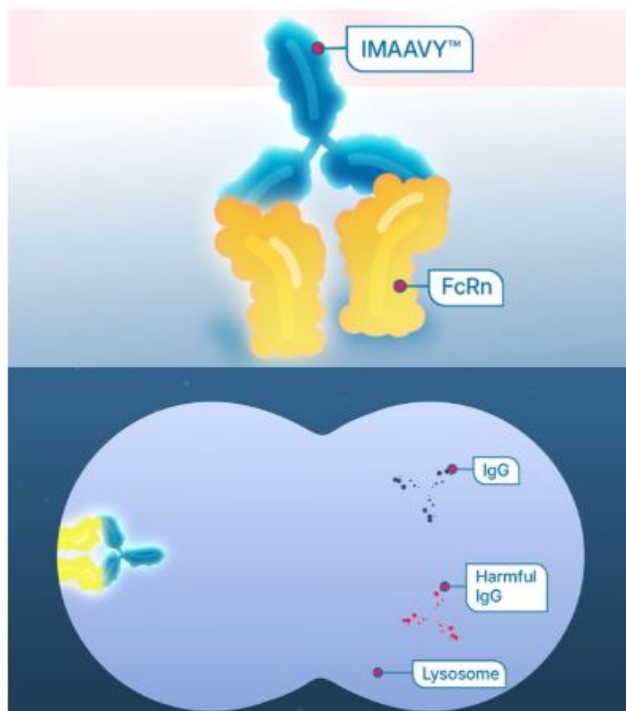
Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) produkt leczniczy Imaavy® jest wskazany do stosowania jako terapia dodana do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 r.ż. i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) [ChPL Imaavy®].

Lek Imaavy® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawkach 300 mg/1,62 ml i 1 200 mg/6,5 ml. Substancją czynną leku Imaavy® jest nipokalimab, selektywny środek immunosupresyjny.

Nipokalimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, zaprojektowanym tak, aby wiązać się z wysokim powinowactwem i **selektywnie blokować FcRn**, obniżając w ten sposób stężenie krążącego IgG, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG, **przy jednoczesnym zachowaniu funkcji odpornościowej bez powodowania szerokiej immunosupresji** [CHMP 2025, ab. konf. Strober 2025].

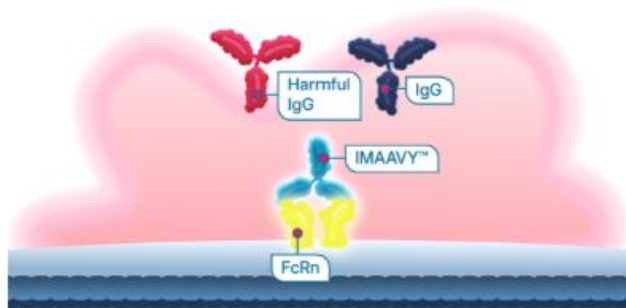
Na schemacie poniżej przedstawiono mechanizm działania nipokalimabu.

Rysunek 6.
Mechanizm działania nipokalimabu



Nipokalimab wiąże
i blokuje FcRn.

Może to zapobiegać wiązaniu
się IgG, w tym szkodliwych
przeciwciał IgG, z FcRn, co
prowadzi do rozkładu
przeciwciał IgG.



Poziom przeciwciał IgG jest
obniżony, w tym szkodliwych
przeciwciał anti-AChR
i anti-MuSK. Te szkodliwe
przeciwciała mogą
powodować objawy gMG.

Źródło: J&J Imaavy 2025

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Imaavy®

Informacja	Opis
Kod ATC ¹⁵	L04AL03
Status leku sierociego	NIE
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/25/1989/001 EU/1/25/1989/002

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Informacja	Opis
	Data wydania pozwolenia: 28/11/2025 r.
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Działanie leku	Nipokalimab to ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG1, które specyficznie wiąże się z miejscem wiązania fragmentu IgG Fc na receptorze FcRn z wysoką swoistością i wysokim powinowactwem zarówno w środowisku z neutralnym (zewnątrzkomórkowym), jak i kwaśnym pH (wewnątrzkomórkowym), co skutkuje redukcją krążących IgG, w tym autoprzeciwciał IgG, bez wpływu na inne immunoglobuliny (IgA, IgE lub IgM). Nipokalimab nie wykazał żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenia krążących albumin, które wiążą się w innym miejscu FcRn. Autoprzeciwciała IgG są podstawową przyczyną patogenezы MG. Autoprzeciwciała IgG zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z AChR, MuSK lub LRP4.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Imaavy® jest wskazany do stosowania jako dodatkowy lek do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastennii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dorośli i młodzież w wieku 12 r. ż.: pojedyncza dawka początkowa: 30 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca: 15 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Do podania dożylnego po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Początkową pojedynczą dawkę produktu leczniczego należy podawać przez około 30 minut, a dawkę podtrzymującą przez około 15 minut.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (ICD-10: G.70.0)”
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi i produkt leczniczy musi być podawany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego Imaavy®. <u>Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości</u> 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, z wyjątkiem jednego przypadku wystąpienia anafilaksji. Chory powinien być monitorowany przez 30 minut po każdej infuzji pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji związanych z infuzją lub reakcji nadwrażliwości. <u>Zwiększone stężenie lipidów w osoczu</u> Zwiększone stężenie lipidów w osoczu jest bardzo częste podczas leczenia produktem leczniczym Imaavy®, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych chorych w każdym wieku. 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), należy rozważyć częstsze okresowe kontrole. <u>Zakażenia</u>

Informacja	Opis
	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 ustąpienia zakażenia. <u>Immunizacje</u> 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. Szczepionki inne niż żywe mogą być podawane w razie potrzeby w dowolnym momencie leczenia. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u> Produkt leczniczy Imaavy® zawiera 0,97 mg (fiolka 300 mg) lub 3,9 mg (fiolka 1200 mg) polisorbatu 80 w każdej fiołce do jednorazowego użycia, co odpowiada 0,60 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. <u>Wpływ nipokalimabu na inne produkty lecznicze</u> Jednoczesne stosowanie nipokalimabu może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na produkty lecznicze wiążące się z miejscem wiązania IgG, FcRn (np. produkty IgG, przeciwciała monoklonalne oparte na IgG, pochodne przeciwciał zawierające ludzką domenę Fc podklasy IgG lub białka fuzyjne Fc). <u>Wpływ innych produktów leczniczych na nipokalimab</u> Wymiana osocza, immunoadsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie nipokalimabu we krwi. <u>Dzieci i młodzież</u> <i>Dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z gMG</i> Te same interakcje, które zaobserwowano w populacji dorosłych, mogą wystąpić u młodzieży w wieku 12 lat i więcej. <u>Ciąża</u> Dane dotyczące stosowania nipokalimabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Leczenie kobiet w ciąży produktem leczniczym 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. <u>Karmienie piersią</u> 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. <u>Płodność</u> Nie ma danych dotyczących wpływu nipokalimabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność. <u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u> Produkt leczniczy Imaavy® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. <u>Działania niepożądane</u> Najczęściej ($\geq 1/10$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (12%) były skurcze mięśni (kod ICD-10: M62.4) i obrzęki obwodowe (kod ICD-10: R60.1).

Informacja	Opis
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Imaavy® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. <u>Chorzy klasy V wg MGFA</u> 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. <u>Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości</u> 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. <u>Zwiększone stężenie lipidów w osoczu</u> 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), 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 dalsze monitorowanie stężenia lipidów w osoczu oraz alternatywne opcje leczenia. <u>Zakażenia</u> U chorych z aktywnym zakażeniem należy opóźnić rozpoczęcie podawania leku do czasu ustąpienia zakażenia. Podczas leczenia chorzy powinni być monitorowani pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia. U chorych z klinicznie istotnym aktywnym zakażeniem należy zastosować odpowiednie leczenie i wstrzymać podawanie nipokalimabu do czasu ustąpienia zakażenia. <u>Szczepionki</u> 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. Szczepionki inne niż żywe mogą być podawane w razie potrzeby w dowolnym momencie leczenia. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. <u>Immunizacje</u> Bezpieczeństwo oraz odpowiedź na immunizację żywymi lub żywymi-atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia nie są znane. <u>Wpływ nipokalimabu na inne produkty lecznicze</u> 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.

Informacja	Opis
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak refundacji.

Źródło: ChPL Imaavy®, Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ

5.1. Nipokalimab – odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną

Produkt leczniczy Imaavy® (nipokalimab) to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z FcRn z wysokim powinowactwem i specyficznością, co prowadzi do redukcji 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].

Cykliczne dawkowanie oparte na objawach będące standardem w przypadku pozostałych inhibitorów FcRn może prowadzić do niewystarczającej kontroli choroby i zwiększać ryzyko zaostreżeń oraz przełomów miastenicznych przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia. **Nipokalimab niweluje to ryzyko poprzez stałe dawkowanie w postaci pojedynczej dawki początkowej i następnie dawek podtrzymujących w schemacie co 2 tygodnie, niezależnie od objawów** [ChPL Imaavy®, ChPL Vyvgart®].

Produkt leczniczy Imaavy®, jako terapia dodana do SOC może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby w leczeniu gMG, zapewniając stabilną i trwałą kontrolę choroby u dorosłych i młodzieży z obecnością autoprzeciwciał AChR+ lub MuSK+, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji.

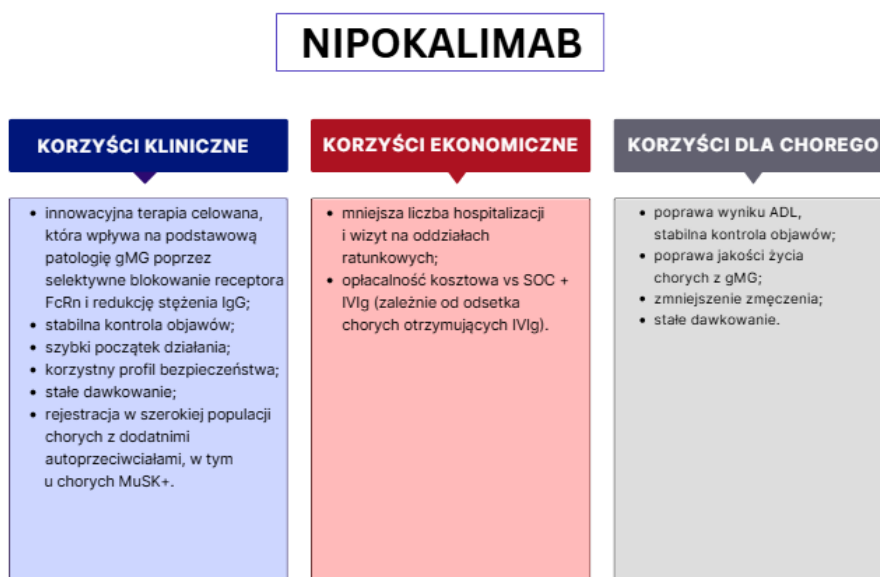
Co ważne, w związku z jego mechanizmem działania polegającym na redukcji IgG, bez wpływu na inne klasy immunoglobulin ani na odporność humoralną oraz komórkową nie ma zagrożenia występowania ciężkich zakażeń meningokokowych oraz nie wymaga obowiązkowego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* (w odróżnieniu od inhibitorów C5).

Należy także podkreślić, iż w porównaniu do rytuksymabu stosowanego obecnie w Polsce w leczeniu gMG poza wskazaniami rejestracyjnymi, lek **Imaavy® posiada rejestrację w szerokiej grupie chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 r.ż. i starszych, u których**

stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).

Rysunek 7.

Podsumowanie korzyści wynikających ze stosowania nipokalimabu



Źródło: opracowanie własne

Dzięki optymalnej kontroli choroby, produkt leczniczy Imaavy®, może zmniejszyć wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty, a także zapewnić przewidywalność budżetową dzięki stałemu schematowi dawkowania leku, z częstością co dwa tygodnie.

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania NIP

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG¹⁶ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;

¹⁶ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)¹⁷ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS¹⁸ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W ramach przeszukiwania nie odnaleziono żadnych opublikowanych rekomendacji wydanych przez zagraniczne organizacje. Na stronie CDA-AMC podano informację, że nipokalimab jest poddawany ocenie w leczeniu gMG u dorosłych (≥ 18 lat) oraz u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko: AChR, MuSK lub LRP4. Nie podano daty, w której planowane jest wydanie decyzji [CDA-AMC 2026]¹⁹.

Znaleziono także informację o trwającej ocenie skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej nipokalimabu w leczeniu miastonii przez NICE. W tym przypadku również nie podano daty, do której planowane jest wydanie decyzji [NICE 2026].

¹⁷ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

¹⁸ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

¹⁹ Na stronie CDA-AMC opublikowany został draft decyzji, natomiast nie jest to jeszcze ostateczna wersja rekomendacji [CDA-AMC 2026a]

W związku z prośbą Analityków Agencji zawartą w piśmie DOWM.4131.6.2026.2.KGr z dnia 28 kwietnia 2026 r., w dniu 4 maja 2026 r. ponownie przeanalizowano dostępne zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania nipokalimabu w leczeniu uogólnionej miastenii.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 2 trwające procesy prowadzone przez agencję G-BA oraz HAS. Przewidywany termin publikacji rekomendacji G-BA określono na połowę czerwca 2026 r. [G-BA 2026]. Agencja we Francji nie przedstawiła terminu publikacji decyzji dla nipokalimabu [HAS 2026].

6. Wybór komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] raz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy 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.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych chorych z uogólnioną miastenią obejmuje leczenie objawowe **inhibitorami AChE**, takimi jak bromek pirydostygminy w pierwszej linii. W drugiej linii leczenia stosowana jest terapia z wykorzystaniem immunosupresyjnych leków niecelowanych, takich jak **GKS i niesteroidowe leki immunosupresyjne** (np. m.in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu, metotreksatem). Według najnowszych zaleceń *PSSND 2026* cyklofosfamid, cyklosporyna i takrolimus nie powinny być stosowane w leczeniu MG.

Jako leczenie uzupełniające standardową terapię zaleca się opcje leczenia zaawansowanego. Dobór ścieżki terapeutycznej jest uzależniony od podtypu immunologicznego, tj. obecności przeciwciała AChR, MuSK oraz LRP4 lub Ab-. U **chorych z AChR+ (najczęściej występujący podtyp)** jako terapię dodaną do leczenia objawowego i/lub immunosupresyjnego stosuje się leczenie z wykorzystaniem **inhibitorów dopełniacza C5** (m.in. ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan), **inhibitorów FcRn** (m.in. efgartigimod alfa). U **chorych z MuSK+** zalecana jest terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. **rytuksymab**) jako opcja leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu. **Inhibitory FcRn**

(np. efgartigimod alfa) mogą być rozważane jako terapia uzupełniająca lub II wyboru, choć dane są bardziej ograniczone niż dla AChR+.

W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie **tymektomii**. U chorych, którzy wyczerpali wszystkie inne możliwości leczenia, a których stan kliniczny ulega pogorszeniu rozważa się **terapię ratunkową** tj. PLEX oraz IVIg [ABN 2025, Konsensus ekspertów 2023, Raport TLI 2025].

Zgodnie z treścią ChPL nipokalimab będzie stosowany jako terapia zaawansowana, dodana do SOC. W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla nipokalimabu.

Tabela 11.
Proces selekcji komparatorów dla nipokalimabu w leczeniu chorych z gMG

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie w populacji gMG	Komparator dla NIP+SOC
Rytuksymab	TAK, dorośli, AChR+, MuSK+, wymagane są dodatkowe kryteria*	NIE ²⁰
Efgartigimod alfa	TAK, dorośli, AChR+	TAK, dorośli, AChR+
Rawulizumab	TAK, dorośli, AChR+	TAK, dorośli, AChR+
Bromek pirydostygminy (Mestinon®)	TAK, miastenia, dzieci i dorośli	TAK w ramach SOC
Mykofenolan mofetylu (CellCept®)	TAK, miastenia, brak wskazania wieku	TAK w ramach SOC
Takrolimus (Advagraf®)	TAK, miastenia, brak wskazania wieku	TAK w ramach SOC
GKS np. prednizon (Encorton)	TAK, zespół miasteniczny	TAK w ramach SOC
Leki immunosupresyjne: np. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, cyklofosfamid	TAK, w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych	TAK w ramach SOC
Leczenie ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza)	Częściowo TAK, kryzys miasteniczny	NIE

*w przypadku chorych z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca. W przypadku chorych AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wymagana jest wysoka aktywność choroby

²⁰ Zgodnie z treścią ostatecznie zaakceptowanej wersji Programu lekowego nipokalimab będzie mógł być stosowany u chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) tylko po nieskuteczności stosowania RTX bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL. Zawężenie rozpatrywanej populacji chorych w przypadku podgrupy chorych z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej wyłącznie do chorych z nieskutecznością terapii RTX lub z przeciwwskazaniami do terapii rytuksymabem zgodnie z aktualną ChPL, powoduje konieczność wykluczenia RTX z grona rozpatrywanych komparatorów dla NIP w populacji chorych MuSK+.

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla NIP na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne które wykluczono na etapie wyboru komparatora

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy wnioskować, że w populacji chorych dorosłych z rozpoznaniem miastennii uogólnionej jako komparatory będzie należało rozważyć głównie inne terapie zaawansowane objęte aktualnie refundacją w ramach Programu lekowego B.157, tj. efgartigimod alfa i rawulizumab.

Zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych rytuksymab jest klasyfikowany głównie jako leczenie immunosupresyjne. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu u chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino jak i u chorych MuSK+, ale zarówno wytyczne jak i opinie ekspertów wskazują, iż **terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u chorych z przeciwciałami anty-MuSK**, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca. Należy podkreślić, iż **skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastennii z przeciwciałami AChR+ jest niepewna**.

Zgodnie z treścią obecnie obowiązującego PL B.157 rytuksymab jest obecnie finansowany w Polsce zarówno u chorych z przeciwciałami anty-MuSK, jak również u tych z AChR+ i LRP4+. Jednak **wymagane jest spełnienie dodatkowych kryteriów** tzn. w przypadku chorych z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca. W przypadku chorych AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wymagana jest wysoka aktywność choroby. **Warto również zauważyć, że RTX jest stosowany pozarejestacyjnie w ocenianym wskazaniu** [Obwieszczenie MZ].

Należy zauważyć, iż w procesie refundacyjnym dla leku Ultomiris® pomimo refundacji rytuksymabu, Wnioskodawca również odstąpił od uzupełnienia analiz o porównanie z rytuksymabem. W uzasadnieniu wskazano, że RTX stanowi jeden z immunosupresyjnych leków wchodzących w skład terapii standardowej. Wskazano również, że „*odnalezione wytyczne kliniczne istotnie inaczej pozycjonują RTX niż RAW oraz EFG, ponadto substancje czynna klasyfikowane są jako dwie różne grupy – RAW oraz EFG jako leczenie biologiczne, RTX jako leczenie immunosupresyjne*”. **Wybór komparatorów dla rawulizumabu został pozytywnie zaopiniowany przez AOTMiT pomimo braku uzupełnienia analiz o porównanie z rytuksymabem [AWA Ultomiris 2024].**

W Opinii RP dla RTX z 2024 wskazano: „**Terapia rytuksymabem jest szczególnie korzystna u chorych z przeciwciałami anti-MuSK.** W pozostałych grupach chorych (z przeciwciałami anti-AChR lub seronegatywnych) terapia ta jest kierowana do osób z agresywnym przebiegiem choroby. (...). **W przypadku chorych z przeciwciałami anti-MuSK jest to terapia pierwszego wyboru.** Nie zastępuje innych terapii, ale jest do nich komplementarna i może zmniejszyć ilość osób wymagających droższych leków takich jak efgartigimod czy rawulizumab. Stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie ścieżki klinicznej MG o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję leczenia dla chorych i ograniczać stosowanie długoterminowych steroidów, a także może eliminować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych” [Opinia RP 2024].

Należy także podkreślić, iż w 2025 roku na stronie AOTMiT pojawiło się zlecenie dla leku Rystiggo® (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. W ramach tego zlecenia podmiot odpowiedzialny złożył wniosek dla populacji AChR+ oraz MuSK. Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii u chorych z przeciwciałami anti-AChR, wskazał efgartigimod i rawulizumab, natomiast u chorych z przeciwciałami anti-MuSK – rytuksymab stosowany *off-label*. Wybór uznano za zasadny, ale niepełny. W odniesieniu do populacji pacjentów z przeciwciałami anti-AChR, w opinii AOTMiT, uznano za zasadne również uwzględnienie możliwości zastosowania u części chorych RTX. **Wnioskodawca podtrzymał jednak swoje stanowisko i porównanie z RTX w tej populacji nie zostało uzupełnione. Mimo to dla produktu leczniczego Rystiggo® (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)” wydano pozytywną, warunkową Rekomendację Prezesa AOTMiT [REK 173/2025].**

Dodatkowo w AWA dla leku Rystiggo® z 2025 roku Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk wskazała, iż w populacji AChR-MG rytuksymab ma niższą skuteczność a MuSK-MG zazwyczaj bardzo dobrze odpowiada na rytuksymab [AWA Rystiggo 2025].

Uwzględniając powyższe uznano, iż RTX nie powinien stanowić komparatora dla NIP w populacji chorych AChR+.

Odnosnie populacji MuSK+, 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) **tylko po nieskuteczności stosowania RTX bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii rytuksymabem zgodnie z aktualną ChPL.** Zawężenie rozpatrywanej populacji chorych w przypadku podgrupy chorych z dodatnim

wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej wyłącznie do chorych z nieskutecznością terapii RTX lub z przeciwwskazaniami do terapii RTX, **powoduje konieczność wykluczenia RTX z grona rozpatrywanych komparatorów dla NIP w populacji chorych MuSK+.**

Leki dostępne w ramach Programu lekowego B.157, tj. efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab nie są w Polsce refundowane w populacji chorych poniżej 18 r.ż., **dlatego też nie będą stanowić komparatorów dla NIP w populacji młodzieży od 12 do 18 r.ż.** W tej podgrupie chorych należy rozważyć jako komparator wyłącznie SOC, gdyż żadna z opcji leczenia zaawansowanego nie jest obecnie refundowana w tej grupie chorych w Polsce.

Podsumowując, na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla nipokalimabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **efgartigimod alfa, rawulizumab** – w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR;
- **terapia standardowa (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 anti-MuSK, w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu.

6.1. Komparatory

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów. W przypadku leków z grupy SOC w tabeli poniżej przedstawiono jedynie przykładowe produkty lecznicze z danej grupy leków.

Tabela 12.
Charakterystyka komparatorów²¹

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane [^]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitory FcRn							
Efgartigimod alfa (Vyvgart®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA58	W UE: 10 sierpnia 2022 r. Podmiot odpowiedzialny: argenx BV	Jalowy koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 wiążący się z FcRn. W konsekwencji powoduje to zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym autoprzeciwciał patogennych. Nie wpływa na stężenie innych Ig i nie zmniejsza stężenia albumin.	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii w leczeniu dorosłych chorych z gMG AChR (+).	<u>Dawkowanie</u> Koncentrat do sporządzania roztworu Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnego wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tyg. przez 4 tyg. ²² U chorych o masie ciała ≥120 kg zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew. <u>Sposób podania</u> Koncentrat do sporządzania roztworu Wyłącznie poprzez wlew dożylny. Nie	Zakażenie górnych dróg oddechowych (kod ICD-10: J00-J06)	W ramach programu lekowego B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD10: G.70.0). Poziom odpłatności: bezpłatnie.

²¹ W przypadku gdy dostępne są różne postaci leku opisano wyłącznie postać refundowaną w Polsce.

²² Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od chorego.

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
					podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa.		
Inhibitory układu dopełniacza							
Rawulizumab (Ultomiris®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza kod ATC: L04AJ02	W UE: 2 lipca 2019 r. Podmiot odpowiedzialny: Alexion Europe SAS.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG _{2/4K} , które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.	M.in. leczenie uzupełniające do standardowej terapii w leczeniu dorosłych chorych z gMG, AChR (+).	<u>Dawkowanie²³</u> Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała chorego: - od >40 do <60 kg: dawka nasycająca 2 400 mg, dawka podtrzymująca: 3 000 mg - od ≥60 do <100 kg: dawka nasycająca: 2 700 mg, dawka podtrzymująca: 3 300 mg ≥100 kg: dawka nasycająca:	Zakażenie dróg moczowych (kod ICD-10: N39), zakażenie górnych dróg oddechowych (kod ICD-10: J00-J06), zapalenie nosa i gardła (kod ICD-10: J00), ból głowy (kod ICD-10: R51), zawroty głowy (kod ICD-10: R42), biegunka (kod ICD-10: A09), nudności (kod ICD-10: R11), ból brzucha (kod ICD-10: R10),	W ramach programu lekowego B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD10: G.70.0). Poziom odpłatności: bezpłatnie

²³ Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących.

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
					3 000 mg, dawka podtrzymująca: 3 600 mg. U dorosłych chorych dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tyg., rozpoczynając po 2 tyg. od podania dawki nasycającej. <u>Sposób podania</u> Wyłącznie do infuzji dożylniej.	ból stawów (kod ICD-10: M25.5) ból pleców (kod ICD-10: M54) gorączka (kod ICD-10: R.50.0), zmęczenie (kod ICD-10: R53).	
Inhibitory acetylocholinesterazy							
Bromek pirydostygminy (Mestinon®) Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatikomimetyki, inhibitory antycholinoesterazy kod ATC: N07AA02	Polska: 30 grudnia 2003 r. Podmiot odpowiedzialny: Viatris Healthcare Sp. z o.o.	Tabletka drażowana.	Pirydostygmina jest odwracalnym inhibitorem enzymu cholinoesterazy, który inaktywuje acetylocholinę oraz wydłuża jej działanie w szczelinie synaptycznej. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej. Wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne	M.in. w leczeniu miastonii.	<u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli i dzieci w wieku >12 lat:</i> • 30 mg do 180 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej; całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2	Wysypka skórna** (kod ICD-10: R21)	W ramach wykazu leków refundowanych A1 we wskazaniu miastenia Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane [^]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			na mięśnie szkieletowe.		tabletki) do 1200 mg (20 tabletek). <i>Dzieci w wieku <12 lat:</i> - dawka początkowa wynosi 30 mg (dzieci w wieku <6 lat) lub 60 mg (dzieci w wieku 6-12 lat) na dobę²⁴; - dawka podtrzymująca wynosi zwykle 30 mg do 360 mg na dobę. Sposób podania <u>Doustnie, popijając wodą</u>		
GKS							
Prednizon (Medoxa®)	Polska: b/d ²⁵ Podmiot odpowiedzialny:	Tabletka	Prednizon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem	M.in. choroby neurologiczne w tym miastenia.	<u>Dawkowanie</u> Dawka zależy od rodzaju i nasilenia	Występujące działania niepożądane są silnie	W ramach wykazu leków refundowanych A1 we

²⁴ dawkę należy stopniowo zwiększać o 15 mg do 30 mg na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie

²⁵ na stronie RPL odnaleziono dokument z dnia 28.05.2024 r. dotyczący decyzji na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego na okres 3 lat

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Grupa farmakoterapeutyczna: GKS kod ATC: H02AB07	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		stosowanym w leczeniu układowym. Ma zależny od dawki wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. Bierze udział w utrzymywaniu homeostazy organizmu oraz regulowaniu aktywności układu immunologicznego.		choroby oraz indywidualnej reakcji chorego na leczenie ²⁶ . Dorośli, dawka (mg/dobę): • duża: 80-100 (250); • średnia: 40-80; • mała: 10-40; • bardzo mała: 1,5-7,5 (10). Dzieci, dawka (mg/kg/dobę): • duża: 2-3; • średnia: 1-2; • podtrzymująca: 0,25. <u>Sposób podania</u> Doustnie. Tabletki należy przyjmować w trakcie lub po posiłku, najlepiej po śniadaniu, bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.	zależne od dawki i czasu trwania leczenia, dlatego nie można określić częstości ich występowania.	wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt.

²⁶ na ogół stosowane są względnie duże dawki początkowe, które muszą być znacznie wyższe w ostrych ciężkich postaciach niż w chorobach przewlekłych. W zależności od objawów klinicznych i odpowiedzi chorego na leczenie, dawkę podtrzymującą można zmniejszyć do najmniejszej skutecznej (zwykle od 5 do 15 mg prednizonu na dobę) z różną częstością

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Niesteroidowe leki immunosupresyjne							
Azatiopryna (Azathioprine VIS®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne kod ATC: L04AX01	Polska, 08 listopada 1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.	Tabletka	Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-MP o działaniu immunosupresyjnym. Powoduje: • uwalnianie 6-MP • blokowanie grup –SH przez alkilację • hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej • uszkodzenie DNA przez wbudowanie tioanalogów puryn.	M.in. w chorobach o podłożu autoimmunologicznym.	<u>Dawkowanie</u> Wskazania inne niż po przeszczepieniu: dawka dobową od 1 do 3 mg/kg mc. <u>Sposób podania</u> Doustnie, najlepiej po posiłku, popijając wodą.	Leukopenia (kod ICD-10: D72.9),	W ramach wykazu leków refundowanych A1 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazanie pozarejestrowane, m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt

Skróty: RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; MP – merkaptopuryna; SH – grupa tiolowa;

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

[^]wymieniono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$)

^{*}na podstawie programu lekowego B.157

^{**}wymieniono zdarzenia niepożądane występujące bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10\ 000$)

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Uogólniona miastenia to rzadka, przewlekła choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [ab.konf. Vissing 2025]. Uogólniona miastenia powoduje wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i upośledzoną mobilność, które mają znaczący wpływ na codzienne czynności chorych i jakość życia związaną ze stanem zdrowia [ab. konf. Nowak 2024].

Wielu chorych doświadcza znacznego obciążenia chorobą i niskiej jakości życia, nawet gdy gMG wydaje się być klinicznie opanowana. Ponieważ nasilenie i rozmieszczenie zaburzeń funkcji mięśni różnią się u poszczególnych chorych, dokładna ocena ogólnego obciążenia chorobą i efektów leczenia ma również wpływ na jakość życia i satysfakcję z leczenia [ab. konf. Vicente 2025].

Celem leczenia gMG jest osiągnięcie minimalnych objawów lub poprawy stanu chorych za pomocą przywrócenia siły mięśniowej oraz dobrego samopoczucia chorych poprzez kontrolowanie aktywności choroby przy jednoczesnym zminimalizowaniu i monitorowaniu działań niepożądanych związanych z leczeniem [De Bleecker 2024].

Pomiar wyników raportowanych przez chorych z miastenią (PRO) może być prowadzony poprzez zastosowanie ogólnych oraz specyficznych dla choroby narzędzi pomiaru obejmujących kwestionariusze takie jak: kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (EQ-5D-5L), MG-ADL, kwestionariusz jakości życia u chorych z miastenią – wersja

zrewidowana (MG-QoL-15r), skala oceny lęku i depresji (HADS) i narzędzie do oceny stanu zdrowia i jakości życia (HUI3) [Konsensus ekspertów 2023].

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W Załączniku 9.1 przedstawiono szczegółowy opis skal i kwestionariuszy stosowanych w monitorowaniu chorych z gMG.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

W ramach analizy klinicznej dla nipokalimabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL;
- ocena nasilenia klinicznych objawów miastении 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).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7.1. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.157.

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.157. badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania programu obejmują m.in.:

1) ocena skuteczności:

a) wskaźniki efektywności: zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości w punkcie początkowym;

2) ocena bezpieczeństwa: monitorowanie działań niepożądanych;

3) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

4) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności:

a) wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym,

b) wynik w skali MG-ADL podczas oceny skuteczności;

5) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia [Obwieszczenie MZ].

Zgodnie z treścią uzgodnionego PL przed podaniem nipokalimabu należy wykonać następujące badania:

1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;

2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;

3) oznaczenie stężenia kreatyniny;

4) morfologia krwi z rozmazem;

5) lipidogram [Uzgodniona treść Programu lekowego].

Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL należy wykonać co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia a następnie co 6 miesięcy [Uzgodniona treść Programu lekowego].

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Imaavy*®, uzgodnionego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 13.
Schemat PICOS

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). Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana i zawężona zapisami uzgodnionego Programu lekowego ²⁷ .	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.
Komparatory ²⁸	Jako komparatory dla nipokalimabu 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), 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	Niezgodny z założeniami.

²⁷ Zgodnie z treścią ostatecznie zaakceptowanej 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 rytuksymabem zgodnie z aktualną ChPL.

²⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Szczegółowy opis, w tym dawkowanie przedstawiono w rozdziale 6.1.	
	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 miastении w skali MG-ADL; - ocena nasilenia klinicznych objawów miastении 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 poglądowe, 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 ²⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 5 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne 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.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

²⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe <u>dotyczące skuteczności</u> , w tym oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	<u>Dodatkowe wyniki skuteczności</u> do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny 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.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny 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.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 14.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.2 i 6

9. Załączniki

9.1. Skale i kwestionariusze stosowane w ocenie chorych z MG

W poniższej tabeli zaprezentowano opis skal i kwestionariuszy stosowanych do oceny chorych z rozpoznaniem MG.

Tabela 15.

Skale i kwestionariusze stosowane w MG

Skala	Opis					
Ocena czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL	Analiza wpływu miastennii na możliwość wykonywania przez chorych czynności dnia codziennego oceniana jest w skali MG-ADL administrowanej przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia (np. lekarza, asystenta lekarza, pielęgniarkę) na podstawie odpowiedzi udzielanych przez chorego, zapewniając szybką ocenę nasilenia objawów MG. Ocena powinna być przeprowadzana przez tego samego pracownika ochrony zdrowia dla danego chorego mniej więcej o tej samej porze dnia. Ocenie poddawane jest osiem obszarów funkcjonowania w 4.-punktowej skali (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powiek). Całkowity wynik zawiera się w przedziale od 0. do 24. punktów. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów. Redukcja liczby punktów w niniejszej skali oznacza poprawę stanu klinicznego chorych. Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego przez chorych w skali MG-ADL wynosi 2 punkty. <u>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].</u>					
	Domena funkcji		Wynik = 0	Wynik = 1	Wynik = 2	Wynik = 3
Opuszkowo-mózgowe	Mowa	Normalna	Mowa nosowa	Mowa nosowa, ale można zrozumieć	Trudna do zrozumienia mowa	
	Żucie	Normalne	Zmęczenie przy jedzeniu stałego pokarmu	Zmęczenie przy jedzeniu miękkiego pokarmu	Zgłębnik żołądkowy	

Skala	Opis					
		Połykanie	Normalne	Rzadkie epizody zachłyśnięcia	Częste zachłyśnięcia wymagające zmiany diety	Zgłębnik żołądkowy
	Oddechowe	Oddychanie	Normalne	Duszność przy wysiłku	Duszność spoczynkowa lub w spoczynku	Zależność od respiratora
	Funkcje kończyn	Szczotkowanie zębów lub włosów	Normalne	Dodatkowy wysiłek, ale niepotrzebna pomoc	Okresy odpoczynku potrzebne	Nie może wykonać żadnej z tych czynności
		Wstawanie z krzesła	Normalne	Łagodne, czasami używa rąk	Umiarkowane, zawsze używa rąk	Ciężkie, wymaga pomocy
	Oczne	Podwójne widzenie	Normalne	Występuje, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie stale	Stale
		Opadanie powieki	Normalne	Występuje, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie stale	Stale
Ocena nasilenia klinicznych objawów choroby QMG	Ocena nasilenia klinicznych objawów choroby wykonywana jest w skali QMG ogółem przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia (np. lekarza, asystenta lekarza, pielęgniarkę). Ocena powinna być przeprowadzana przez tego samego pracownika ochrony zdrowia dla danego chorego mniej więcej o tej samej porze dnia. Ocenie poddaje się 13 obszarów w obrębie oczu (2 pozycje), twarzy (1 pozycja), objawów opuszkowych (2 pozycje), motoryki dużej/całe ciało (6 pozycji), osiowej (1 pozycja) oraz funkcji oddechowych (1 pozycja). Nasilenie objawów klasyfikuje się w zakresie od 0. do 3. punktów: • 0= brak objawów; • 1= łagodne objawy; • 2= umiarkowane objawy; • 3= objawy o ciężkim nasileniu. Całkowity wynik w skali QMG zawiera się w przedziale od 0. do 39. punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica w skali QMG wynosi 3 punkty. Należy podkreślić, 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].					

Skala	Opis					
	Domena funkcji	Element testu	Brak 0	Łagodny 1	Umiarkowany 2	Ciężki 3
	Opuszkowe	Stopień	0	1	2	3
		Połykanie 118 ml wody (1/2 szklanki)	Normalne	Minimalny kaszel lub odchrząkiwanie	Silny kaszel / krztuszenie się lub połykanie nosowe	Nie może połączyć / próba niemożliwa
		Mowa – liczenie od 1 do 50	Brak przy 50	Dysartria przy 30–49	Dysartria przy 10–29	Dysartria przy 1–9
	Oddechowe	FVC, %	≥80	65–79	50–64	<50
		Prawie ramię przy 90°, sek	240	90–239	10–89	0–9
		Lewe ramię przy 90°, sek	240	90–239	10–89	0–9
	Kończyny	Siła uścisku prawej ręki, kg – Mężczyźni	≥45	15–44	5–14	0–4
		Siła uścisku prawej ręki, kg – Kobiety	≥30	10–29	5–9	0–4
		Siła uścisku lewej ręki, kg – Mężczyźni	≥35	15–34	5–14	0–4
		Siła uścisku lewej ręki, kg – Kobiety	≥25	10–24	5–9	0–4
		Uniesienie głowy 45°, sek	120	30–119	1–29	0
		Wyprostowana prawa noga (45°), sek	100	31–99	1–30	0
		Wyprostowana lewa noga (45°), sek	100	31–99	1–30	0

Skala	Opis					
	Oczne	Podwójne widzenie na boki (R lub L), sek	61	11–60	1–10	Spontaniczne
		Ptoza	61	11–60	1–10	Spontaniczne
Ocena jakości życia w miasteni wg MG-QoL-15r	Kwestionariusz MG-QoL15r to narzędzie do oceny wyników dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem zgłaszanych przez chorych z rozpoznaniem MG. Ocenie poddaje się 15 domen (m.in. frustracja chorych w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem (podwójne widzenie), możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastennii na jakość życia w czasie „ostatnich kilku tygodni” w 3.-punktowej skali Likerta, gdzie: • 0 = brak wpływu; • 1= nieznaczny wpływ; • 2= bardzo duży wpływ. Całkowity wynik zawiera się w przedziale od 0. do 30. punktów. Wyższy wynik oznacza większe ograniczenia. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oznacza poprawę jakości życia chorych. W literaturze medycznej nie przedstawiono ustalonego ani opublikowanego MCID dla skali MG-QOL15r.					
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D-5L jest znormalizowanym narzędziem służącym do pomiaru wyników zdrowotnych, zaprojektowanym przede wszystkim do samodzielnego wypełniania przez respondentów. Składa się z systemu opisowego EQ-5D-5L oraz wizualnej skali analogowej EQ (EQ-VAS). System opisowy EQ-5D-5L obejmuje następujące 5 domen: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każda z 5 domen jest podzielona na 5 poziomów postrzeganych problemów: • 1= brak problemów; • 2= niewielkie problemy; • 3= umiarkowane problemy; • 4= poważne problemy; • 5= ekstremalne problemy. Chory wybiera odpowiedź dla każdej z 5 domen, biorąc pod uwagę odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla jego stan zdrowia „na dziś”. System opisowy można przedstawić jako stan zdrowia. Samoocena EQ-VAS rejestruje ocenę ogólnego stanu zdrowia chorego w momencie wypełniania ankiety, w skali od 0. do 100.					
Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych –	Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigue służy ocenie wpływu różnych aspektów zmęczenia na jakość życia chorych w ramach 19 domen w czasie poprzednich 7 dni (w tym aktywność fizyczną, umysłową i społeczną). Każdy punkt zawarty w kwestionariuszu jest oceniany w 5.-punktowej skali Likerta, gdzie: • 1= nigdy/brak wpływu;					

Skala	Opis
podskala zmęczenia Neuro-QoL-Fatigue	• 2= rzadko; • 3= czasami; • 4= często; • 5= zawsze. Całkowity wynik zawiera się w przedziale od 19 do 95 punktów. Całkowite wyniki surowe są obliczane poprzez zsumowanie punktów z wszystkich domen, a wynik surowy jest przeliczany na wynik T. Wyższe wyniki odzwierciedlają większe zmęczenie. Wartość minimalnej klinicznie istotnej różnicy wg kwestionariusza Neuro-QoL-zmęczenie nie został zdefiniowany. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia chorych.
Ogólna ocena nasilenia objawów przez chorych wg PGI-S	Skala PGI-S służy do oceny przez chorego nasilenia zmęczenia spowodowanego przez gMG w czasie ostatnich 7 dni. Należy wybrać odpowiedź spośród poniższych: • 1= brak; • 2= łagodne; • 3= umiarkowane; • 4= o ciężkim nasileniu; • 5= o bardzo ciężkim nasileniu.
Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Chorego (PGI-C)	Skala PGI-C służy do oceny przez chorego poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia chorego zgłaszanego przez niego od początku leczenia. Chory określa, która z poniższych odpowiedzi najlepiej opisuje ogólną zmianę w odczuwanym zmęczeniu w porównaniu z oceną początkową: • 1= znacznie lepiej; • 2= umiarkowanie lepiej; • 3= nieco lepiej; • 4= bez zmian; • 5= nieco gorzej; • 6= umiarkowanie gorzej; • 7= znacznie gorzej.
Ocena zadowolenia wg Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia Farmakologicznego (TSQM-9)	Kwestionariusz TSQM-9 to 9.-punktowy, ogólny instrument służący do oceny satysfakcji chorych z leczenia farmakologicznego. Obejmuje takie obszary, jak skuteczność, wygoda i ogólna satysfakcja. Okres, którego dotyczy ankieta, to „ostatnie 2–3 tygodnie”. Ocenie poddawane są poszczególne obszary w skali od 0 do 100. Niższy wynik oznacza niższy poziom zadowolenia chorego.

Skróty: FVC - natężona pojemność życiowa płuc, L - lewa strona, R - prawa strona.

Źródło: EMA 2025, AWA Ultomiris 2024, protokół badania Vivacy-MG3, ab.konf Farmakidis 2024, ab. konf Dimachkie 2025

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna MGFA.....	14
Tabela 2. Wyróżniane podgrupy MG	15
Tabela 3. Skala MGC	21
Tabela 4. Liczba chorych z rozpoznaniem miastenia (ICD-10: G70.0) wg danych NFZ w okresie 2021 r. – 2025 r. [Zintegrowany Model Analityczny CeZ]*	26
Tabela 5. Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025 [Zintegrowany Model Analityczny CeZ]*	27
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uogólnionej miastonii.....	34
Tabela 7. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia chorych z PL B.157.....	55
Tabela 8. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w Polsce	57
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Imaavy®	67
Tabela 10. Proces selekcji komparatorów dla nipokalimabu w leczeniu chorych z gMG	76
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów	80
Tabela 12. Schemat PICOS	92
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
Tabela 14. Skale i kwestionariusze stosowane w MG.....	96

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
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. 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. 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. 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. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting, Savannah, Georgia, October 15-18, 2024
ab. konf. Vicente 2025	Vincente E., Pease S., Imran N. i in. Assessment of Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 Vivacity-MG3 Study of Nipocalimab in gMG. 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
Albazli 2020	Albazli K., Kaminski H., Howard J., Jr. Complement Inhibitor Therapy for Myasthenia Gravis. Front Immunol. 2020;11:917.
Antozzi 2025	Antozzi C., Vu T., Ramchandren S., i in., Vivacity-MG3 Study Group. 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
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2024	AOTMiT, Calcort (deflazakort) we wskazaniu: ciężka miastenia rzekomoporażna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację Nr: OT.4211.17.2024, 2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/RPT/95_OT.4211.17.2024_Calcort_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Avidan 2014	Avidan N., Le Panse R., Berrih-Aknin S., Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis - a comprehensive review. J Autoimmun. 2014 Aug;52:146-53
AWA Rystiggo 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastении (ICD-10: G.70.0)”, Analiza weryfikacyjna, 2025, 1-62 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/147/AWA/DRe.423.1.5.2025_Rystiggo_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
AWA Ultomiris 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastении (G70.0)”, Analiza weryfikacyjna, 25 lipca 2024 r., 1-77

Referencja	Opis bibliograficzny
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
AWA Zilbrysq 2026	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Zilbrysq (zilucoplan) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)” Analiza weryfikacyjna, 2026
Behbehani 2023	Behbehani R. Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. Eye Brain. 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. J Clin Neuromuscul Dis. 2019;20(4):173-181.
Bubuioc 2021	Bubuioc A., Kudebayeva A., Turuspekova S., i in., The epidemiology of myasthenia gravis. J Med Life. 2021 Jan-Mar;14(1):7-16
Chaudhuri 2009	Chaudhuri A., Behan P. Myasthenic crisis. QJM: An International Journal of Medicine. 2009;102(2):97-107.
CHMP 2025	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation) Imaavy, nipocalimab, 2025
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®.
ChPL Imaavy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imaavy®
ChPL Medoxa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medoxa®
ChPL Mestinon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mestinon®
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®
ChPL Vyvgart®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyvgart®
Cutter 2019	Cutter G., Xin H., Aban I., et al. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. Muscle Nerve. 2019;60(6):707-715.
Dane NFZ 2025	NFZ, Informator o umowach, pakiety produktów jednostkowych, 2025
DeHart-McCoyle 2023	DeHart-McCoyle M., Patel S. i in., New and emerging treatments for myasthenia gravis, BMJMED 2023
Dragusin 2022	Dragusin A., Grecu N., Ribigan A., i in., Low Fluctuation of Symptoms May Delay Diagnosis of Myasthenia Gravis: A Case Series. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):481-487
EMA 2025	EMA, Assessment report Imaavy®, 3 November 2025, 1-178
EMA 2025a	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imaavy#product-info (data dostępu: 05.05.2026 r.)
EMA Rystiggo	EMA. Rystiggo (rozanolixizumab): EPAR - product information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo . Published 2024. Updated September 2024. (data dostępu: 05.05.2026 r.)
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 Vyvgart	EMA. Vyvgart (efgartigimod): EPAR - product information. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_en.pdf . 2022. (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.)

Referencja	Opis bibliograficzny
FDA 2025	FDA, Highlights of Prescribing Information, Imaavy, 04/2025
Gilhus 2016	Gilhus N., Skeie G., Romi F., i in., Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016 May;12(5):259-68
Gilhus 2019	Gilhus N., Tzartos S., Evoli A., i in., Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019 May 2;5(1):30
Grob 2008	Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008 Feb;37(2):141-9
Grover 2025	Grover K., Gandhi K., Cloutier M., et al. Real-world treatment patterns among patients with generalized myasthenia gravis [Abstract P6.027]. Presented at: 77th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); April 5-9, 2025; San Diego, CA.
Howard 2021	Howard J., Jr., Bril V., Vu T., et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.
Howard 2024	Howard J., Bril V., Vu T., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. Frontiers in Neurology. 2024;14:1284444.
J&J Imaavy 2025	J&J Imaavy https://www.imaavy.com/generalized-myasthenia-gravis/about-imaavy/#how-imaavy-works (data dostępu: 05.05.2026 r.)
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. Neurol Ther. 2023 Feb;12(1):107-128
Jacob 2022	Jacob S., Dewilde S., Qi C. et al. Productivity losses for mg patients and their caregivers: association with disease. Presented at: ICNMD 2022.
Jaretzki 2000	Jaretzki A., Barohn R., Ernstoff R., i in., Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000 Jul 12;55(1):16-23
Jayam Trough 2012	Jayam Trough A., Dabi A., Solieman N., i in., Myasthenia gravis: a review. Autoimmune Dis. 2012;2012:874680
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHZHJvd2lLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/details (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Labson 2025	Labson D., Cai Q., Gandhi K. i in., Economic Burden of Myasthenia Gravis Exacerbation and Crisis from US Payer Perspective. American Academy of Neurology, April 5-9, 2025
Lazaridis 2020	Lazaridis K., Tzartos S. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. Front Immunol. 2020 Feb 14;11:212
Llabrés 2005	Llabrés M., Molina-Martinez F., Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2005;76(9):1297-1300.
Mantegazza 2018	Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18; 11:1756285617749134
Meriggioli 2012	Meriggioli M., Sanders D. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012 Jul;8(5):427-38
Misra 2020	Misra U., Kalita J., Singh V., Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. Acta Neurol Belg. 2020 Feb;120(1):59-64

Referencja	Opis bibliograficzny
Mombaur 2015	Mombaur B., Lesosky M., Liebenberg L., Incidence of acetylcholine receptor-antibody-positive myasthenia gravis in South Africa. Muscle Nerve. Apr 2015;51(4):533-7.
Morren 2023	Morren JA, Li Y. Myasthenia gravis: Frequently asked questions. Cleve Clin J Med. 2023 Feb 1;90(2):103-113
Nemet 2014	Nemet A., Kaiserman I., Mimouni M., i in., High prevalence of myasthenia gravis among rural adult populations. J Clin Neuromuscul Dis. 2014 Dec;16(2):47-50
NIH 2025	NIH. Myasthenia Gravis Fact Sheet, https://www.ninds.nih.gov/myasthenia-gravis-fact-sheet . (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.
Opinia RP 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia, 2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_44_26022024_o_29_rytuksymab_off%20label.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Orphanet	Juvenile myasthenia gravis, https://www.orpha.net/en/disease/detail/391497?name=juvenile%20miastenia%20gravis&mode=name (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Payedimarri 2021	Payedimarri A, Ratti M., Rescinito R., i in., Development of a Model Care Pathway for Myasthenia Gravis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 4;18(21):11591
Pesa 2024	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 Neurology (2024) 24:385
Pesa 2025	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. Scientific Reports (2025) 15:11108
Phillips 2021	Phillips G., Abreu C., Goyal A., et al. Real-World Healthcare Resource Utilization and Cost Burden Assessment for Adults With Generalized Myasthenia Gravis in the United States. Front Neurol. 2021;12:809999.
Phillips 2016	Phillips W., Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. F1000Res. 2016 Jun 27;5:F1000 Faculty Rev-1513
Popperud 2017	Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. European Journal of Paediatric Neurology. 2017;21(2):312-317
Protokół badania Vivacity-MG3	Janssen Research & Development, Protocol Title Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis, 11 January 2023
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.
Qiu 2018	Qiu D., Xia Z., Jiao X., i in., Altered Gut Microbiota in Myasthenia Gravis. Front Microbiol. 2018 Nov 9;9:2627
Ramanujam 2011	Ramanujam R., Pirskanen R., Ramanujam S., Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. Twin Res Hum Genet. 2011 Apr;14(2):129-36
Ramsaroop 2023	Ramsaroop T., Gelinas D., Kang S., Govindarajan R. Analysis of length of stay and treatment emergent complications in hospitalized myasthenia gravis patients with exacerbation. BMC neurology. 2023;23(1):12.

Referencja	Opis bibliograficzny
Raport TLI 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rystiggo (rozanoliksyzumab) we wskazaniu: do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. generalised myasthenia gravis, gMG) u dorosłych chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. acetylcholine receptor, AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)., Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025 , Nr: WS.425.1.2024.6, 2025, 1-78, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%206%20TLI%20Rystiggo%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
REK 173/2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 173/2025 z dnia 17 listopada 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”
Renton 2015	Renton A., Pliner H., Provenzano C., i in., A genome-wide association study of myasthenia gravis. JAMA Neurol. 2015 Apr;72(4):396-404
Rozporządzenie MZ	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
Rozporządzenie MZ 2025	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000724/O/D20250724.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
RP 2024	AOTMiT, Rekomendacja nr 101/2024 z dnia 24 września 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporażna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi, 2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/REK/2024%2009%2024%20BP.410.101.2024.MZ_Calcort_BIP.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
Samih 2020	Samih M., Ahami A. Excessive Pesticide Use Likely to Cause the Onset of Myasthenia Gravis in the Moroccan Agricultural Population. Pak J Biol Sci. 2020 Jan;23(7):917-921
Schneider-Gold 2019	Schneider-Gold C., Hagenacker T., Melzer N., Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Mar 1;12:1756286419832242
Silvestri 2024	Silvestri N., Myasthenia Gravis Making Progress for More Accurate Diagnoses and Targeted Treatments, APRIL 2024 PRACTICAL NEUROLOGY 29
Sheikh 2021	Sheikh S., Alvi U, Soliven B, Rezania K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. J Clin Med. 2021 Apr 6;10(7):1537
Sobieszczuk 2021	Sobieszczuk E. i in., Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study., Neuroepidemiology, 1-8., 2021
Spillane 2012	Spillane J., Higham E., Kullmann D. Myasthenia gravis. BMJ. 2012 Dec 21;345:e8497
Szczeklik 2023	Praca zbiorowa, Interna Szczeklika 2023, Medycyna praktyczna 2023
Totzeck 2021	Totzeck A., Ramakrishnan E., Schlag M., i in. Gut bacterial microbiota in patients with myasthenia gravis: results from the MYBIOM study. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:17562864211035657
Tworok 2010	Tworok 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.
UCB 2022	UCB, Collaborating for the myasthenia gravis community, 2022

Referencja	Opis bibliograficzny
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.)
Uzgodniona treść Programu lekowego	Uzgodniony projekt zmian w zapisach Programu lekowego leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)
Zhang 2012	Zhang B., Tzartos J., Belimezi M., i in., Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012 Apr;69(4):445-51
Zhdanova 2024	Zhdanova M., Pesa J., Boonmak P., et al. Economic burden of generalized myasthenia gravis (MG) in the United States and the impact of common comorbidities and acute MG-events. Curr Med Res Opin. 2024;40(7):1145-1153.
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
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ABN 2025	Jacob S., Farrugia M., Hewamadduma C., i in. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update) Practical Neurology 2025; 25:422–437.
AWMF 2023	Wiendl H., Abicht A., Chan A. i in. Guideline for the management of myasthenic syndromes Therapeutic Advances Neurological Disorders (2023), Vol. 16: 1–31
AWTTC 2024	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Our Committes https://awttc.nhs.wales/about-us/1/our-committees/#AWMSG (data dostępu: 05.05.2026 r.)
CDA-AMC 2024	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. News. We're officially launching Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/news/were-officially-launching-canadas-drug-agency (data dostępu: 05.05.2026 r.)
CDA-AMC 2026	CDA-AMC https://www.cda-amc.ca/nipocalimab (data dostępu: 04.05.2026 r.)
CDA-AMC 2026a	CDA-AMC, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0905_Imaavy_Draft_Recommendation.pdf (data dostępu: 04.05.2026 r.)
De Bleecker 2024	De Bleecker J., Remiche G., Alonso-Jiménez A. i in. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta Neurologica Belgica (2024) 124:1371–1383.
G-BA 2026	G-BA https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#nutzenbewertung (data dostępu: 04.05.2026 r.)
Gilhus 2024	Gilhus N., Andersen H., Andersen L. i in. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. European Journal of Neurology. (2024);31:e16229.
HAS 2026	HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2026-04/dir2/ordre_du_jour_ct_22_04_2026.pdf (data dostępu: 05.05.2026 r.)
ICG 2021	Narayanaswami P., Sanders D., Wolfe G. i in. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. Neurology® (2021);96:114-122.
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
NICE 2026	NICE https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11492 (data dostępu: 04.05.2026 r.)
PSSND 2026	Cruz S., Matos A., Braz L. i in., Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis, 2026, Acta Med Port ,Jan;39(1):62-75

Referencja	Opis bibliograficzny
Wytyczne włoskie 2026	Fionda L., Alboini P., E., Antozzi C. i in., Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis, Neurological Sciences (2026) 47:353