



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Imaavy (nipokalimab)**
w ramach programu lekowego
B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną
postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”
Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.6.2026

Data ukończenia: 09.07.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem VEDIM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABN	Association of British Neurologists
AChR	receptor acetylocholiny (acetylcholine receptor)
AChR-MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny (anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost-consequences analysis)
CUR	współczynniki kosztów-użyteczności (incremental cost-utility ratio)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CHN	cena hurtowa netto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EFG	efgartigimod alfa
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (European Quality of Life-5 Dimensions)
FcRn	noworodkowy receptor Fc (neonatal Fc receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	Uogólniona miastenia (generalized Myasthenia Gravis)
HNS	Hellenic Neurological Society
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	immunoglobulina ludzka podawana dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRP 4	Białko związane z receptorem LDL typu 4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4)
MD	różnica średnich (mean difference)
MG	miastenia (myasthenia gravis)
MG-ADL	ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (myasthenia gravis activities of daily living)
MGC	złożona skala oceny miastении (Miastenia Gravis Composite)
MuSK	mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (muscle-specific tyrosine kinase)
MuSK-MG	miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (Muscle-specific tyrosine kinase - Myasthenia gravis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIP	nipokalimab
oMG	uogólniona miastenia oczna (ocular myasthenia gravis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PE	plazmafereza
PLC	placebo
PM	przełom miasteniczny
PNS	Portuguese Consensus Guidelines
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (severe adverse events)
SoC	terapia standardowa (standard of care)
TEAEs	zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia (treatment-emergent adverse events).
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TrAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów.....	3
Spis treści.....	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Kluczowe informacje i wnioski.....	8
3. Problem decyzyjny.....	16
3.1. Technologia wnioskowana.....	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	29
4. Ocena analizy klinicznej.....	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	33
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	35
4.1.1.2. Ocena badań.....	36
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników.....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	39
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	40
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	44
4.2.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.....	46
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	52
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	56
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	57
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	57
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	58
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	60
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.....	61

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	61
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	63
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
10.	Źródła.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia	20.03.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	PLR.4500.2745.2025.11.JWI
	PLR.4500.241.2026.10.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imaavy (nipokalimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 185 mg/ml, 1 fiol. 1,62 ml, kod GTIN: 05413868126808;
 - Imaavy (nipokalimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 185 mg/ml, 1 fiol. 6,5 ml, GTIN: 05413868126792.
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Imaavy (nipokalimab) GTIN 05413868126808:
 - Imaavy (nipokalimab) GTIN 05413868126792:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Imaavy (nipokalimab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolkach 1,62 ml i 6,5 ml we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii w ramach istniejącego programu lekowego „B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

Zarejestrowane wskazanie Imaavy obejmuje stosowanie w terapii dodanej do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG, ang. *generalized Myasthenia Gravis*) dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR, ang. *acetylcholine receptor*) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK, ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Imaavy. Populacja docelowa jest dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji, m.in. całkowity wynik w skali dotyczącej czynności życia codziennego w miastonii [MG-ADL, ang. *Activities of Daily Living*] ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych, występowanie objawów choroby pomimo leczenia miastonii, w tym w historii interwencji farmakologicznych odnotowano niewystarczającą skuteczność lub zdefiniowane w ChPL nietolerancję lub przeciwwskazania dla następujących schematów:

- 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 mcy, drugi co najmniej 6 m-cy;
- u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) nieskuteczność stosowania rytuksymabu bądź przeciwwskazania do terapii rytuksymabem zgodne z aktualną ChPL;

oraz wystąpienie ciężkiego zaostrzenia wymagającego terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełomu miastenicznego w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia nipokalimabem (NIP).

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

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

Komentarz analityków Agencji

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Imaavy (nipokalimab)

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
roztwór do infuzji, 300 mg, 185 mg/ml, 1 fioł. 1,62 ml	Bez RSS						
	Z RSS						
roztwór do infuzji, 1 200 mg, 185 mg/ml, 1 fioł. 6,5 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2026 r., znak DOWM.4131.6.2026.2.KGr. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.06.2026 r.

Problem zdrowotny

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*) (ICD-10 G70.0), jest przewlekłą, chorobą nerwowo-mięśniową charakteryzująca się zmiennym, zmęczeniuowym osłabieniem mięśni i znaczną męczliwością z powodu patogenicznego zaburzenia przekąźnictwa cholinergicznego w złączy nerwowo-mięśniowym, wywołanym przez IgG. U około 95% chorych na MG stwierdza się obecność patogennych autoprzeciwciał klasy IgG skierowanych przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego, tj. AChR – 85% chorych; MuSK – ok. 8% chorych; LRP4 – ok. 1–2% chorych. Pozostałe 5-6% chorych nie ma znanych autoprzeciwciał i są oni uważani za „seronegatywnych”. Od 50% do 92% chorych pediatrycznych ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR (APD wnioskodawcy).

Rozpoznanie kliniczne miastonii opiera się na badaniu klinicznym, badaniach serologicznych w kierunku przeciwciał, obrazowaniu grasicy i/lub badaniach neurofizjologicznych. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Gravesa i Basedowa, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalnie wielomięśniowe. W ramach rozpoznania różnicowego należy wykluczyć inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, botulizm, inne choroby układu nerwowego. Ze względu na zmienny charakter choroby do oceny stanu klinicznego chorych stosuje się 10-punktową skalę oceny miastonii (MGC, ang. *Miastenia Gravis Composite*). 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 miastenicznego zagrażającego życiu chorych (APD wnioskodawcy).

Miastenia objawia się przede wszystkim osłabieniem mięśni nasilającym się podczas wysiłku i w ciągu dnia. Najczęściej pierwsze objawy dotyczą mięśni gałek ocznych (opadanie powiek, podwójne widzenie), a następnie mogą obejmować mięśnie opuszkowe, kończyn oraz oddechowe, prowadząc do zaburzeń mowy, połykania i oddychania. Choroba ma przebieg przewlekły, z okresami zaostrzeń i remisji, i istotnie wpływa na funkcjonowanie pacjentów. Najpoważniejszym powikłaniem jest przełom miasteniczny, czyli nagłe nasilenie objawów z niewydolnością oddechową stanowiącą zagrożenie życia. Możliwy jest także przełom cholinergiczny, powikłania leczenia oraz współistnienie innych chorób autoimmunologicznych. W przypadku dzieci, 12% noworodków urodzonych przez matki chore na miastenię dotykają przejściowe objawy miastonii w postaci cichego płaczu, a także trudności w oddychaniu i ssaniu. Przedstawione symptomy mogą utrzymywać się do 4. miesiąca życia (APD wnioskodawcy).

Epidemiologia

Miastenia jest chorobą rzadką, występującą na świecie u dorosłych z częstością około 15–25 przypadków na 100 000 osób, a roczna zapadalność wynosi 0,8–1/100 000. Ryzyko zachorowania różni się w zależności od wieku i płci – przed 40. rokiem życia częściej chorują kobiety, po 50. roku życia mężczyźni. U dzieci i młodzieży choroba występuje rzadziej (0,1–0,5/100 000 rocznie), przy czym dziewczynki chorują częściej niż chłopcy, a 10–15% nowych przypadków dotyczy populacji poniżej 18. roku życia. W 2019 r. częstość występowania MG w Polsce wynosiła 2,36/100 000. Dane literaturowe wskazują, iż około 15–20% chorych uznaje się za opornych na leczenie (APD wnioskodawcy).

W opinii prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, kierownika Kliniki Neurologii UCK WUM obecna liczba chorych dorosłych z gMG wynosi ok. 9 500, natomiast liczba chorych powyżej 12 r.ż. wynosi ok. 3% populacji MG. Według prof. dr hab. n. med. Anetty Lasek-Bal, Konsultant Wojewódzkiej (KW) w dziedzinie neurologii liczba chorych dorosłych z gMG to ok. 12 000 osób, natomiast liczba chorych powyżej 12 r.ż. wynosi ok. 900 osób.

Według danych CeZ w latach 2021-2025 liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 3 423 do 5 796 pacjentów, natomiast populacja młodzieży w przedziale wiekowym ≥ 12 <18 lat wyniosła od 38 w 2021 r. do 48 w 2025 r. Szczegółowe dane CeZ z lat 2021-2025 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Parametr		2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	≥ 18 r.ż.	3 423	4 068	4 621	5 164	5 796
	≥ 12 <18 r.ż.	38	38	52	51	48

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

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025

Substancja czynna	2024	2025
efgartigimod	5	44
rytuksymab	11	87
rawulizumab	-	29

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla nipokalimabu u dorosłych pacjentów z przeciwciałami anty-AChR przyjęto efgartigimod alfa i rawulizumab. Terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*) została wskazana jako komparator w populacji młodzieży od 12 r.ż., dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK lub w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu.

W opinii analityków Agencji za właściwe komparatory dla analizowanej technologii w populacji dorosłych pacjentów z przeciwciałami anty-AChR uznano efgartigimod alfa, rawulizumab i rytuksymab.

Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, obok efgartigimodu alfa i rawulizumabu, zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w analizowanej subpopulacji.

W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. **Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab)** w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. W związku z powyższym SoC nie jest właściwym komparatorem u pacjentów dorosłych z MuSK+.

W opinii analityków wybór SoC jako komparatora uznano za zasadny w populacji młodzieży od 12 r.ż.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

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

W opinii ekspertów problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia obejmują zarówno ograniczenia systemowe wynikające z rygorystycznych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (w szczególności dotyczących czasu trwania terapii immunosupresyjnej), jak i konieczność stosowania u części pacjentów przestarzałych schematów leczenia opartych na bardzo wysokich dawkach glikokortykosteroidów w przebiegu ciężkiej, aktywnej choroby. W opinii prof. Kostery-Pruszczyk w obecnym kształcie programu lekowego brakuje również leczenia dla dzieci z miastenią oraz dla pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK, którzy nie tolerują rytuksymabu.

Według KW szczególne korzyści ze stosowania ocenianej technologii mogą odnosić pacjenci aktywni zawodowo, planujący prokreację oraz wymagający leczenia wielolekowego (politerapii). Prof. Kostera-Pruszczyk wskazuje na populację dzieci oraz pacjentów z MG spełniający proponowane w programie lekowym kryteria.

W opinii przedstawiciela stowarzyszenia Miastenia Gravis – Face to Face obecnie stosowane leczenie nie zapewnia wystarczającej kontroli choroby. Dostęp do nowoczesnych terapii refundowanych w ramach programu lekowego B.157 jest ograniczony przez restrykcyjne kryteria kwalifikacji oraz limitowaną liczbę pacjentów objętych programem. Dodatkowym obciążeniem pozostają hospitalizacje związane ze sposobem podawania części leków biologicznych oraz skutki przewlekłej immunosupresji. Za kluczowe uznano zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii poprzez rozszerzenie programu lekowego, złagodzenie wybranych kryteriów kwalifikacji,

zwiększenie liczby ośrodków realizujących program oraz wdrożenie bardziej elastycznych zasad monitorowania pacjentów. Podkreślono również konieczność uwzględniania w decyzjach refundacyjnych wpływu terapii na organizację opieki i jakość życia chorych.

Przedstawiciel stowarzyszenia Gioconda wskazał, że miastenia u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK oraz u dzieci często ma cięższy przebieg, a dostęp do terapii, zwłaszcza innowacyjnych w populacji pediatrycznej, jest ograniczony. Szczególnie trudna pozostaje sytuacja chorych niereagujących na leczenie standardowe lub obecnie dostępne terapie innowacyjne, co uzasadnia potrzebę poszerzenia opcji terapeutycznych. Zwrócono także uwagę na ograniczony dostęp do neurologów, zwłaszcza dziecięcych oraz niedostateczną wiedzę o chorobie wśród lekarzy różnych specjalności. Podkreślono potrzebę działań edukacyjnych, zwłaszcza w zakresie rozpoznawania objawów i postępowania w przełomie miastenicznym. Wskazano również na potrzebę zapewnienia wsparcia psychologicznego, a w niektórych przypadkach psychiatrycznego, szczególnie dzieciom zmagającym się z niezrozumieniem ze strony rówieśników i środowiska szkolnego.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną NIP względem RAW i EFG oceniono na podstawie porównań pośrednich przedstawionych w publikacji Jacob 2026 i udostępnionych przez wnioskodawcę (dane nieopublikowane). Skuteczność kliniczną NIP w populacji pediatrycznej oceniono na podstawie badania jednoramiennego Vibrance-mg.

W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab; ROZ) w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. W związku z powyższym PLC nie jest właściwym komparatorem u pacjentów z MuSK+. Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących porównania NIP+SoC vs. PLC+ SoC i przedstawiono wyniki analizy skuteczności NIP vs. ROZ.

Na podstawie danych udostępnionych przez wnioskodawcę dodatkowo przedstawiono wyniki analizy skuteczności NIP vs. ROZ oraz NIP vs. RTX.

Populacja dorosłych

NIP vs. EFG (populacja AChR+)

Wyniki analizy MAIC wskazują na IS i istotną klinicznie różnicę na korzyść NIP w porównaniu do EFG w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej od 8. (p<0,001) do 24. tygodnia (p=0,012). Istotną klinicznie różnicę wykazano w tygodniu 8. [MD=-2,36 (95%CI: -3,56; -1,16)], 10. [MD=-2,70 (95%CI: -3,97; -1,43)], 16. [MD=-2,15 (95%CI: -3,31; -0,99)], 18. [MD=-3,28 (95%CI: -4,55; -2,02)], 20. [MD=-4,02 (95%CI: -5,37; -2,66)], 22. [MD=-2,17 (95%CI: -4,13; -0,21)], 24. [MD=-3,08 (95%CI: -5,47; -0,69)]. W porównaniu metodą Buchera wykazano IS i istotną klinicznie różnicę na korzyść NIP w porównaniu do EFG w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu [MD=-2,89 (95%CI: -5,67; -0,12) p=0,041] (Jacob 2026).

NIP vs. ROZ (populacja AChR+ MuSK+)

Wyniki analizy MAIC wskazują na IS różnicę na korzyść NIP w porównaniu do ROZ w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej w 1. (p=0.001) oraz 10, 12 i 14. tygodniu obserwacji (p<0.001). Istotną statystycznie różnicę wykazano w 10. [MD=-2,38 (95%CI: -3,57; -1,18)], 12. [MD=-2,72 (95%CI: -3,83; -1,60)] i 14. [MD=-3,64 (95%CI: -4,72; -2,56)] tygodniu obserwacji. W porównaniu metodą Buchera nie wykazano istotnej różnicy w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej do 14. tygodnia obserwacji (Jacob 2026).

Populacja pediatryczna

Klinicznie istotną redukcję wyniku MG-ADL i QMG względem wartości początkowych zaobserwowano w 4. tygodniu badania i utrzymywała się do 24. tygodnia obserwacji (Vibrance-mg).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NIP w porównaniu do EFG i RAW, brak badań przeprowadzonych w specyficznym zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego oraz nieuwzględnienie RTX jako komparatora. Nie odnaleziono opublikowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIP względem analizowanych komparatorów opiera się na wynikach porównań pośrednich. Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa NIP w populacji pediatrycznej opierają się na jednym badaniu jednoramiennym, tj. Vibrance-mg, które jest nadal w trakcie realizacji, a dostępne wyniki nie zostały opublikowane w publikacjach pełnotekstowych i dotyczą niewielkiej liczby chorych (N=7), przy czym wśród tych 7 chorych nie było chorych rasy białej oraz MuSK+.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa w populacji dorosłych przedstawiono na podstawie wyników badania RCT Vivacity-MG3 (Antozzi 2025), badania Vivacity-MG3 OLE (Katzberg 2025) będącego fazą przedłużoną badania Vivacity-MG, porównania pośredniego (dane nieopublikowane, opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę). Analizę bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej przedstawiono na podstawie wyników badania jednoramiennego Vibrance-mg (Strober 2025).

Populacja dorosłych

Nie stwierdzono IS różnic między ramionami badania w zakresie TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem oraz zakażenia ogółem. Nie odnotowano IS różnicy między ramionami badania pod względem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, zakażeń oraz zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia lub zakażeń wymagających dożylnego podania środków przeciw infekcyjnych lub interwencji chirurgicznej bądź inwazyjnej (Antozzi 2025).

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), występowały odpowiednio u około 90%, 42% i 29% pacjentów (Katzberg 2025).

Populacja pediatryczna

TEAEs ogółem odnotowano u pięciu pacjentów pediatrycznych uczestniczących w badaniu (71,4%), natomiast TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u dwóch pacjentów (28,6%) (Strober 2025).

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania NIP+SoC vs. EFG+SoC, RAW+SoC oraz wyłącznie SoC. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji (CCA). W analizie CUA horyzont czasowy został określony jako dożywotni (okres modelowania: 47,54 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy NIP+SoC [redacted] natomiast w wariancie bez RSS oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok 72,8 mln PLN/QALY.

Stosowanie NIP+SoC w miejsce RAW+SoC jest [redacted] efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY oraz 56,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Stosowanie NIP+SoC w miejsce SoC jest [REDACTED] [REDACTED] efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY oraz 12,1 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS.

Wartości ICUR opisane wyżej znajdują się powyżej progu opłacalności³ o którym mowa w ustawie o refundacji

Według wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Imaavy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (wynikająca z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji) wynosi:

- opak. 300 mg: [REDACTED] PLN;
- opak. 1200 mg: [REDACTED] PLN.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca błędnie oszacował cenę zbytu netto, przyjmując założenie, że została ona wyznaczona na poziomie zapewniającym, iż współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) dla ocenianej technologii nie przekracza wartości CUR dla technologii dotychczas refundowanej o najkorzystniejszej efektywności kosztowej. Zgodnie z przyjętą metodologią porównanie powinno uwzględniać wyłącznie koszty leku, jego podania oraz diagnostyki i monitorowania.

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w populacji dorosłych AChR+ oraz brak możliwości zweryfikowania uwzględnionych przez wnioskodawcę wartości użyteczności. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy ekonomicznej z podziałem na populację pediatryczną i dorosłych, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na podstawie badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowiskach ekspertów klinicznych dostępnych publicznie w raportach refundacyjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Imaavy w wariantcie podstawowym spowoduje [REDACTED] wydatków NFZ o ok. [REDACTED] w I roku i o ok. [REDACTED] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz wzrost wydatków NFZ o ok. 7,39 mln PLN w I roku i o ok. 24,51 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowań populacji docelowej (eksperti kliniczni udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazali większą liczebność populacji docelowej niż

³ 244 821 PLN/QALY

wnioskodawca w wariancie najbardziej prawdopodobnym). Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przeciwciałami anty-AChR (przedstawiono oszacowania kosztów jedynie dla dwóch z trzech terapii aktualnie refundowanych w programie lekowym, pomijając rytuksymab). Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy wpływu na budżet z podziałem na populację pediatryczną i dorosłych, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

KW w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal wskazała na zasadność wydłużenia interwału oceny pacjenta do 6 miesięcy w przypadku monitorowania leczenia i programu.

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM zgłosiła uwagi do kryteriów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych. W populacji pediatrycznej, szczególnie zagrożonej działaniami niepożądanymi kortykosteroidów w wysokich dawkach (zahamowanie wzrostu, zaburzenia hormonalne i metaboliczne, osteoporoza i brak możliwości osiągnięcia prawidłowej docelowej masy kostnej, otyłość i wiele innych), uzasadnione medycznie jest pominięcie konieczności kolejnych dwóch leków immunosupresyjnych przez łącznie 12+6 miesięcy w razie niepowodzenia standardowej terapii i pozostawienie w miastonii seropozytywnej kryterium 1.4.2a⁴, bez konieczności 1.4.2.b⁴.

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla subpopulacji pacjentów z MuSK+ do leczenia NIP będą włączani pacjenci z nieskutecznością stosowania rytuksymabu lub z przeciwwskazaniami do terapii rytuksymabem. Zgodnie z danymi zawartymi w systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) od początku dostępności programu B.157 żaden pacjent z obecnością przeciwciał anty-MuSK leczony rytuksymabem nie zakończył leczenia z przyczyną nieskuteczności terapii.

W zapisach PL B.157 nie doprecyzowano czy badania przed podaniem NIP należy wykonać przed pierwszym podaniem NIP czy każdorazowo przed podaniem NIP (co 2 tygodnie).

Zwiększone stężenie lipidów w osoczu jest bardzo częste podczas leczenia produktem Imaavy, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych pacjentów w każdym wieku. Zapisy PL nie odnoszą się do częstości wykonywania lipidogramu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano jedną negatywną rekomendację (CDA-AMC 2026) oraz rekomendację G-BA mówiącą o braku dodatkowej korzyści klinicznej nipokalimabu względem właściwych terapii porównawczych w żadnej z analizowanych populacji (G-BA 2026). Odnaleziono również informacje o trwającej ocenie NICE.

W negatywnej rekomendacji (CDA-AMC 2026) zwraca się głównie uwagę na niepewność wartości klinicznej nipokalimabu, wynikającą z niskiego poziomu dowodów naukowych, braku poprawy o istotnym znaczeniu klinicznym oraz braku wiarygodnych porównań z dostępnymi komparatorami. Podkreślono również ograniczoną dostępność danych dla wybranych grup pacjentów (młodzież, pacjenci z przeciwciałami anty-MuSK) oraz fakt, że lek nie odpowiada w wystarczającym stopniu na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z gMG ani nie rozwiązuje problemów związanych z dostępem do leczenia. G-BA zwraca uwagę przede wszystkim uwagę na brak odpowiednich danych porównawczych, w szczególności brak RCT względem właściwych komparatorów, co uniemożliwia ocenę dodatkowej korzyści klinicznej nipokalimabu. Podkreślono również istotne braki metodologiczne i danych (w tym bardzo ograniczone dane dla młodzieży oraz brak możliwości wiarygodnego przeniesienia wyników z populacji dorosłych), w związku z czym uznano, że dodatkowa korzyść kliniczna leku nie została wykazana.

Uwagi dodatkowe

Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatni wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR lub dodatni wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab). Kryterium kwalifikacji do leczenia rozanoliksyzumabem w przypadku pacjentów z dodatni wynikiem przeciwciał anty-MuSK jest nieskuteczność stosowania rytuksymabu (lub

⁴ 1.4.2 pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii, w tym w historii interwencji farmakologicznych odnotowano niewystarczającą skuteczność lub zdefiniowane w ChPL nietolerancję lub przeciwwskazania dla następujących schematów:

a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu;
b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy.

udokumentowane przeciwwskazania do stosowania tej terapii lub brak tolerancji tej terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W Agencji oceniany był produkt leczniczy Zilbrysq (zilukoplan) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)” (nr BIP AOTMiT 12/2026). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zilbrysq we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2026). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 74/2026).

Równocześnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w zbliżonym wskazaniu (nr BIP 74/2026).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Imaavy (nipokalimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 185 mg/ml • 1 fioł. 1,62 ml (300 mg), GTIN: 05413868126808; • 1 fioł. 6,5 ml (1200 mg), GTIN: 05413868126792.
Kod ATC	L04AL03 – Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne
Droga podania	Infuzja dożylna
Dawkowanie	Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi i produkt musi być podawany przez pracownika należącego do fachowego personelu medycznego. Zalecany schemat dawkowania – dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi) • pojedyncza dawka początkowa: 30 mg/kg mc.; • dawka podtrzymująca (co 2 tygodnie): 15 mg/kg mc.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 patologii MG. Autoprzeciwciała IgG zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z AChR, MuSK lub LRP4. Nipokalimab zmniejsza tożyskowy transfer IgG od matki do płodu.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji: 1) wiek: a) 18 lat i powyżej albo b) <u>12 lat i powyżej w przypadku terapii nipokalimabem:</u> 2) rozpoznanie miastonii uogólnionej (MG, ang. <i>myasthenia gravis</i>), według <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> (MGFA): klasa II, III lub IV; 3) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. 1.4 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia nipokalimabem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii, w tym w historii interwencji farmakologicznych odnotowano niewystarczającą skuteczność lub zdefiniowane w ChPL nietolerancję lub przeciwwskazania dla następujących schematów: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 mcy, drugi co najmniej 6 m-cy c) u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) nieskuteczność stosowania rytuksymabu bądź przeciwwskazania do terapii rytuksymabem zgodne z aktualną ChPL; 3) wystąpiło ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia nipokalimabem, 4) brak przeciwwskazań do stosowania nipokalimabu zgodnie z aktualną ChPL. Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.4. muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia nipokalimabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopada 2025 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: • Imaavy 185 mg/ml, 1 fioł. 1,62 ml, EU/1/25/1989/001; • Imaavy 185 mg/ml, 1 fioł. 6,5 ml, EU/1/25/1989/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Imaavy jest wskazany do stosowania jako dodatkowy lek do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. generalised Myasthenia Gravis, gMG) u pacjentów 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).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. <i>Periodic safety update reports</i>). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy PSUR tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>). Produkt leczniczy Imaavy jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka.

Źródło: ChPL Imaavy, projekt programu lekowego B.157

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/>);
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) (<https://www.efna.net/>);
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- Autoimmune Association (AA) (<https://autoimmune.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA) (<https://www.mda.org/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>).

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 08.06.2026 r. Odnaleziono siedem zagranicznych konsensusów ekspertów dotyczących leczenia miastonii, w tym uogólnionej miastonii gMG (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, De Bleecker 2024, Gilhus 2024). W związku z brakiem aktualnych polskich zaleceń, do przeglądu włączono również rozdział zawierający wytyczne terapeutyczne w miastonii pochodzący z Raportu Miastenia z 2023 r. Należy zaznaczyć, że większość odnalezionych konsensusów ekspertów (5 z 7) została opublikowana przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imaavy na terenie Unii Europejskiej.

Wszystkie wytyczne zgodnie wskazują, że leczeniem objawowym pierwszego rzutu w MG są inhibitory acetylocholinesterazy, głównie prydozostygmina. W przypadku braku wystarczającej kontroli objawów choroby, leczeniem immunosupresyjnym pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy. W celu ograniczenia długotrwałej ekspozycji na steroidy zaleca się wczesne włączenie klasycznych niesteroidowych leków immunosupresyjnych, spośród których azatiopryna jest najczęściej rekomendowanym lekiem pierwszego wyboru. Niektóre wytyczne wskazują, że ww. postępowanie w zakresie leczenia podstawowego może być stosowane niezależnie od statusu przeciwciał (Fionda 2026, PNS 2026, HNS 2025, AWMF 2024).

W przypadku utrzymywania się aktywności choroby pomimo leczenia standardowego, u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką uogólnioną MG można rozważyć zastosowanie terapii celowanych obejmujących antagonistów receptora FcRn lub inhibitory dopełniacza C5 stosowanych jako leczenie dodane (*add-on*) (Fionda 2026, PNS 2026, AWMF 2024, ABN 2025, HNS 2025, Gilhus 2024, De Bleecker 2024) przy czym inhibitory C5 są wskazane wyłącznie u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-AChR (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025).

W przypadku antagonistów receptora FcRn nipokalimab wymieniany jest jako jeden z leków ocenianych w badaniach klinicznych w porównaniu ze standardowym leczeniem u pacjentów z przeciwciałami anty-AChR,

jak i anty-MuSK (Fionda 2026, ABN 2025, Gilhus 2024). Brakuje jednak badań bezpośrednio porównujących poszczególne terapie antagonistów receptora FcRn, jak również danych porównujących je z innymi terapiami celowanymi (ABN 2025).

U pacjentów z uogólnioną miastenią z przeciwciałami anty-MuSK często występuje oporność na leczenie konwencjonalne MG, natomiast wykazywana jest bardzo dobra odpowiedź na leczenie rytuksymabem (ABN 2025). W niektórych wytycznych rekomenduje się włączenie rytuksymabu jako wczesnej opcji terapeutycznej u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK (Fionda 2026, HNS 2025). Większość konsensusów ekspertów (6 z 7) dopuszcza możliwość zastosowania rytuksymabu również u pacjentów z gMG z przeciwciałami anty-AChR (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024). Rytuksymab może być rozważany już na etapie rozpoczynania leczenia steroidami, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby w celu ograniczenia ekspozycji na glikokortykosteroidy (ABN 2025, PNS 2026), a także przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji standardowych leków immunosupresyjnych (PNS 2026, HNS 2025). Wytyczne niemieckie wskazują rytuksymab jako terapię pierwszego wyboru modyfikującą przebieg choroby, jednocześnie zaznaczając brak jego rejestracji w leczeniu MG, niezależnie od statusu przeciwciał (AWMF 2024).

U pacjentów z gMG z przeciwciałami anty-AChR zalecane jest rozważenie wykonania tymektomii, najlepiej we wczesnym okresie choroby jako element długofalowej strategii leczenia (Raport Miastenia 2023, Fionda 2025, PNS 2026, AWMF 2024, ABN 2025, Gilhus 2024, De Bleeker 2024). Tymektomia nie jest zalecana natomiast u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK (Raport Miastenia 2023, Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, De Bleeker 2024).

W odniesieniu do populacji pediatrycznej, wytyczne wskazują, że podstawowe zasady leczenia MG są zbieżne z postępowaniem stosowanym u dorosłych, przy czym wymagają dostosowania dawkowania do masy ciała oraz szczególnej ostrożności w zakresie długotrwałej immunosupresji (Raport Miastenia 2023, AWMF 2024, Gilhus 2024). Leczeniem objawowym pierwszego wyboru u dzieci i młodzieży pozostaje pirydostygmina natomiast w przypadku konieczności leczenia immunosupresyjnego zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w możliwie najniższej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy czas (AWMF 2024, Gilhus 2024). W młodzieńczej uogólnionej MG oraz ocznej MG leczenie farmakologiczne powinno uwzględniać aktywność choroby oraz podtyp przeciwciał, analogicznie jak u dorosłych, przy czym u dzieci przed okresem pokwitania należy brać pod uwagę możliwość samoistnych remisji (AWMF 2024). Zastosowanie terapii celowanych, takich jak rytuksymab czy ekulizumab, może być rozważane indywidualnie u pacjentów z młodzieńczą gMG jako opcja *off-label*, szczególnie w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego przebiegu choroby (AWMF 2024, Gilhus 2024). Wskazania do tymektomii u dzieci i młodzieży zależą od wieku oraz odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, przy czym u młodzieży w wieku ≥ 13 lat zaleca się postępowanie analogiczne jak u dorosłych pacjentów z gMG z przeciwciałami anty-AChR (AWMF 2024, Gilhus 2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Raport Miastenia 2023 Polska <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> raport został opracowany dzięki grantom naukowym firm: AstraZeneca, Medison, Roche i UCB	Miastenia jako problem kliniczny i społeczny – wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce Raport został opracowany pod patronatem: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Krajowego Forum Orphan, Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Stowarzyszenia Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”. Wytyczne terapeutyczne w miastonii (Anna Kostera-Pruszczyk) Leczenie objawowe Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. • Lek pierwszego wyboru u dorosłych: bromek pirydostygminy (Mestinon). Dawka: 3-5 × 60 mg/dz.; maks. 8-10 tabl./dobę; zwykle 240-300 mg/dz. Przy dobrej odpowiedzi na leczenie brak konieczności włączania immunosupresji. • U niewielkiego odsetka pacjentów z MG występują objawy cholinergiczne, wtedy alternatywą jest chlorek ambenonium (Mytelase) w tabletkach po 10 mg. U pacjentów z MuSK-MG często występuje nietolerancja leków antycholinesterazowych. Leczenie immunosupresyjne (IS) I linii Wskazania: - nasilone objawy opuszkowe lub uogólnione, - przełom miasteniczny/zagrażający przełom, - brak poprawy mimo ≥ 4-5 tabl./dz. pirydostygminy. • Lek pierwszego wyboru: glikokortykosteroidy (GKS). Dawka początkowa 15-20 mg prednizonu rano, stopniowe zwiększanie do dawki skutecznej (zwykle ≤ 1 mg/kg mc.). Leczenie zwykle trwa od 6 do 12 miesięcy, czasem jest wieloletnie/dożycotnie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Rozpoczęcie kuracji od razu od dużej dawki GKS lub gwałtowne zmniejszenie dawki może prowadzić do gwałtownego pogorszenia. <u>Leczenie immunosupresyjne II linii</u> Stosowane, gdy GKS są przeciwwskazane, nieskuteczne, źle tolerowane lub powodują nawrót objawów przy redukcji dawki. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość stwierdzone u chorego z MG. <u>Leki II linii:</u> • azatiopryna (najczęściej stosowana; 2-3 mg/kg mc.; efekt po 6-12 mies.). • mykofenolan mofetylu, • metotreksat, • cyklosporyna A, • cyklofosfamid, • takrolimus. Zwykle stosowane łącznie z niską dawką GKS, monoterapia możliwa przy przeciwwskazaniach do GKS lub braku zgody pacjenta na leczenie. <u>Leczenie operacyjne – tymektomia</u> (pierwszy zabieg, który można uznać za leczenie przyczynowe) Wskazania: - uogólniona seropozytywna MG (AChR+) o wczesnym początku – w ciągu pierwszych lat choroby, - obecność grasiczaka – bez względu na nasilenie objawów choroby. Nie zaleca się: - w miastonii ocznej bez grasiczaka, - w MuSK-MG. U chorych z dużym nasileniem objawów MG przed operacją konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIG). W MG bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIG. <u>Leczenie MuSK-MG</u> Pacjenci często nie tolerują leków objawowych – antycholinesterazowych – wystąpienie objawów cholinergicznych. Postępowanie terapeutyczne: • GKS w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego. • rytuksymab • PE często skuteczniejsza niż IVIg w zaostrzeniach. • IVIg <u>Miastenia dziecięca (dzMG)</u> • Miastenia rozpoczynająca się przed ukończeniem 18 r.ż. określana jest jako miastenia dziecięca (ang. juvenile MG). • Zachorowania na MG w wieku dziecięcym są rzadkie, stanowią mniej niż 10% nowych rozpoznań MG. Miastenia dziecięca wymaga różnicowania z genetycznie uwarunkowanymi chorobami złączka nerwowo-mięśniowego, tzw. wrodzonymi zespołami miastenicznymi (WZM). We WZM możliwe jest leczenie objawowe, natomiast IS i tymektomia nie mają żadnego uzasadnienia. • Zasady dotyczące diagnostyki i leczenia miastonii dziecięcej są podobne jak u pacjentów dorosłych. Dawki leków przeliczane są na masę ciała pacjenta. Jednym z ważnych aspektów leczenia dziecka z MG jest dążenie do uzyskania stabilnej poprawy przy równoczesnym maksymalnym ograniczeniu działań niepożądanych leków IS i przewlekłej sterydoterapii. Miastenia dziecięca u większości chorych rokuje dobrze – w badaniach ankietaowych w wieloletniej obserwacji ponad 95% pacjentów z dzMG ocenia swój stan zdrowia jako dobry lub bardzo dobry. Jednak pacjenci, którzy nie uzyskali remisji, będą wymagali leczenia przez wiele dekad dalszego życia. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
Konsensus ekspertów Fionda 2026 Włochy <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia miastonii gravis (opracowane w oparciu o konsensus ekspertów dotyczący populacji dorosłych) <i>Schemat leczenia uogólnionej miastonii z przeciwciałami anty-AChR</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD A[Symptomatic treatment (pyridostigmine)] --> B[Steroid treatment (prednisone, prednisolone)] B --> C[Unsatisfactory response or high maintenance doses] C --> D[Association with immunosuppressants] D --> E[Unsatisfactory response, side effects or frequent exacerbations] E --> F[Association with new targeted therapies] B --> G[Satisfactory response with improvement up to MMS] G --> H[Progressive dose reduction to the "minimum effective dose" or withdrawal] </pre> <i>Schemat leczenia uogólnionej miastonii z przeciwciałami anti-MuSK</i> <pre> graph TD A[Symptomatic treatment Pyridostigmine (generally not tolerated, scarcely effective) 3,4 Diaminopyridine (limited experience, off label)] --> B[Steroid treatment (prednisone, prednisolone)] B --> C[Unsatisfactory response or high maintenance doses] C --> D[Association with immunosuppressants Rituximab is an early option (off label)] D --> E[Unsatisfactory response or frequent exacerbations] E --> F[Association with rozanolizumab] B --> G[Satisfactory response with improvement up to MMS] G --> H[Progressive dose reduction to the "minimum effective dose" or withdrawal] </pre> Stosowanie rytuksymabu (RTX) w gMG • W gMG z przeciwciałami anti-MuSK: RTX powinien być wczesną opcją leczenia <i>off-label</i> u pacjentów z niezadowolającą kontrolą objawów po leczeniu pierwszego rzutu (konsensus: 100%). • W gMG z przeciwciałami anti-AChR: RTX jest opcją leczenia <i>off-label</i> we wczesnych stadiach choroby; RTX może być również rozważany u pacjentów nieodpowiadających na leczenie i/lub z chorobą oporną na leczenie (konsensus: 100%). • Przed leczeniem RTX zaleca się badania przesiewowe w kierunku przewlekłych infekcji (serologia HBV/HCV, HIV, HZV, TORCH, quantiferon oraz inne według lokalnych zaleceń); oznaczenie liczby limfocytów B (CD19+) oraz stężenia immunoglobulin w surowicy (konsensus: 100%). • Decyzję o ponownym leczeniu RTX podejmuje się na podstawie stanu klinicznego. Monitorowanie krążących komórek pamięci B tj. CD19+ CD27+ może dostarczyć informacji o utrzymywaniu się efektu leczenia RTX (konsensus: 100%). Stosowanie inhibitorów dopełniacza w gMG • Stosowanie inhibitorów dopełniacza (C5) jest ograniczone do gMG z przeciwciałami anti-AChR, a zgodnie z warunkami rejestracyjnymi leki te są stosowane jako terapia dodana do standardowego leczenia immunosupresyjnego (konsensus: 100%). • Wykazano skuteczność inhibitorów dopełniacza w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii oraz przełomów miastenicznych w niekontrolowanych badaniach klinicznych i opisach przypadków. Ich zastosowanie jako terapii ratunkowej jest uzasadnione u pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie ratunkowe (IVIg i PE) lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania (konsensus: 100%). • Stosowanie inhibitorów dopełniacza można uzasadnić u pacjentów z gMG z obecnością przeciwciał anti-AChR, u których dochodzi do pogorszenia choroby podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, biorąc pod uwagę ciężkość choroby i zwiększoną śmiertelność w tej sytuacji (konsensus: 100%). • W warunkach rejestracyjnych nie określono wskazań dotyczących czasu trwania leczenia. Należy opracować strategię leczenia przerywanego w oparciu o dane z literatury, doświadczenia z praktyki klinicznej oraz – jeśli to możliwe – wyniki wieloośrodkowych badań prospektywnych i randomizowanych (konsensus: 94%).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Stosowanie inhibitorów FcRn w gMG • Zgodnie z warunkami rejestracyjnymi stosowanie tych leków jako terapii dodanej do konwencjonalnej immunosupresji, jest obecnie ograniczone do gMG z przeciwciałami anty-AChR lub anty-MuSK. (konsensus: 100%). • W niekontrolowanych badaniach klinicznych wykazano skuteczność inhibitorów FcRn w leczeniu ciężkich zaostrej miastonii oraz przełomów miastenniczych. Ich zastosowanie jako terapii ratunkowej jest uzasadnione u pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie ratunkowe (IVIg i PE) lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania (konsensus: 100%). • Zaleca się oznaczanie stężenia IgG w surowicy przed każdym cyklem leczenia (w przypadku stężenia <500 mg/dl, nie należy podawać tych leków) (konsensus: 100%). <i>Sila konsensusu: w celu określenia poziomu konsensusu dla każdego stwierdzenia zastosowano ustrukturyzowany system głosowania. Ocena stopnia zgodności odbywała się w pięciostopniowej skali: zdecydowanie się zgadzam (5), zgadzam się, neutralnie, nie zgadzam się oraz zdecydowanie się nie zgadzam (1). Konsensus definiowano jako 100% zgodności (obejmującej odpowiedź „zgadzam się” oraz „zdecydowanie się zgadzam”) bez dodatkowych uwag ze strony uczestników panelu.</i>
Konsensus ekspertów PNS 2026 Portugalia <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia MG <u>Leczenie objawowe</u> • Pyridostygmina powinna być stosowana w początkowej fazie leczenia u wszystkich pacjentów z objawową miastenią gravis (MG), niezależnie od ciężkości choroby oraz statusu przeciwciał. • U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne zaleca się, aby odstawienie tych leków było poprzedzone skutecznym odstawieniem pyridostygminy, ponieważ tolerancja jej odstawienia bez pogorszenia klinicznego wskazuje na osiągnięcie celów terapeutycznych. • U pacjentów bezobjawowych należy rozważyć stopniową redukcję dawki pyridostygminy (np. zmniejszanie o 30–60 mg tygodniowo) aż do całkowitego odstawienia. • U pacjentów w przełomie miastenniczym, wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej, pyridostygminę należy czasowo odstać ze względu na ryzyko nasilonego wydzielania oskrzelowego oraz skurczu oskrzeli. • Nie zaleca się stosowania innych leków w leczeniu objawowym MG. <u>Podtrzymujące leczenie immunosupresyjne</u> • Leczenie immunosupresyjne należy rozważyć u pacjentów z łagodnymi, lecz uciążliwymi objawami klinicznymi, w tym u pacjentów z oczną postacią miastonii (oMG), jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych przy stosowaniu samej pyridostygminy. • Leczenie immunosupresyjne należy wdrożyć od początku u pacjentów z umiarkowanymi (klasa III MGFA) lub ciężkimi (klasa IV MGFA) objawami uogólnionymi, a także u pacjentów w przełomie miastenniczym (MGFA klasa V), ponieważ trwała kontrola choroby jest mało prawdopodobna przy stosowaniu wyłącznie pyridostygminy oraz klasycznych, szybko działających terapii immunomodulujących. <u>Tradycyjne niesteroidowe leki immunosupresyjne (NSI)</u> • NSI stosuje się w monoterapii, gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane (lub odrzucane przez pacjenta). • Stosowanie tradycyjnego NSI od początku leczenia, w skojarzeniu z kortykosteroidami: ○ gdy istnieje wysokie ryzyko działań niepożądanych steroidów wynikające z chorób współistniejących (np. cukrzyca, osteoporoza, jaskra), ○ gdy lekarz prowadzący uzna, że uzyskanie odpowiedniej kontroli choroby za pomocą monoterapii prednizolonem w bezpiecznej dawce jest mało prawdopodobne. • Stosowanie tradycyjnego NSI jako leczenia dodanego u pacjentów leczonych kortykosteroidami: ○ w przypadku wystąpienia działań niepożądanych steroidów, które są klinicznie istotne dla pacjenta i/lub lekarza, ○ gdy odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca po leczeniu kortykosteroidami trwającym odpowiednio długo i w odpowiedniej dawce (do 1 mg/kg mc./dobę przez co najmniej 6–8 tygodni), ○ w razie nawrotu objawów podczas redukcji dawki prednizolonu do 7,5 mg/dobę lub mniej. <u>Wybór leku</u> • W MG tradycyjne NSI pełnią głównie rolę terapii wspomagającej, ukierunkowanej na utrzymanie efektu leczenia o wysokiej skuteczności, których długotrwale stosowanie jest ograniczone względami bezpieczeństwa (kortykosteroidy) lub logistycznymi (nowe immunosupresanty, IVIG, plazmafereza). • Nie przewiduje się dodatkowych korzyści z sekwencyjnego stosowania więcej niż dwóch tradycyjnych NSI, jeżeli każdy z nich został odstawiony z powodu nieskuteczności mimo odpowiedniej dawki i czasu leczenia. • Azatiopryna i mykofenolan mofetylu stanowią leki pierwszego wyboru wśród tradycyjnych NSI – zarówno w ocznej, jak i uogólnionej postaci MG. Metotreksat może być rozważany jako alternatywa. • Wybór leku powinien być indywidualizowany, z uwzględnieniem chorób współistniejących, potencjalnych interakcji lekowych oraz oczekiwanej szybkości działania. • W obecnych standardach leczenia cyklofosfamid, cyklosporyna oraz takrolimus nie powinny być stosowane w leczeniu MG. Rytuksymab • Miastenia z przeciwciałami anty-MuSK: rytuksymab jest zalecany we wszystkich przypadkach, w których kortykosteroidy są nieskuteczne, nietolerowane lub odrzucane przez pacjenta. • Miastenia z przeciwciałami anty-AChR: rytuksymab może być rozważany w następujących sytuacjach:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o w łagodnej uogólnionej MG (MGFA klasa II): - jako leczenie dodane, gdy skuteczność kortykosteroidów jest niewystarczająca, - zamiast kortykosteroidów (w przypadku odmowy lub braku współpracy), gdy leczenie pierwszego rzutu – obejmujące odpowiednią dawkę pyridostygminy oraz tradycyjnego NSI – jest nieskuteczne; - o w umiarkowanej uogólnionej MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężkiej MG (MGFA IVa–IVb) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu, gdy pacjent odmawia kortykosteroidów lub nie przestrzega zaleceń; - o w przełomie miastennicznym (MGFA V) – jako możliwe leczenie pierwszego rzutu w przypadku odmowy leczenia lub braku przestrzegania zaleceń dotyczących ich stosowania kortykosteroidów, po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na IVIG lub plazmaferezę. W tym kontekście stężenia IgG powinny być zbliżone do wartości prawidłowych przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem. • Leczenie powinno być powtarzane w następujących sytuacjach: - o W przypadku uzyskania wystarczającej odpowiedzi klinicznej można rozważyć ponowne zastosowanie leczenia wyłącznie w razie nawrotu objawów klinicznych. Takie postępowanie wymaga jednak ścisłej obserwacji klinicznej oraz zapewnienia pacjentowi szybkiego dostępu do zespołu medycznego natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów nawrotu choroby. - o Jeżeli początkowa odpowiedź kliniczna jest częściowa, leczenie może zostać powtórzone w momencie pogorszenia stanu klinicznego, pod warunkiem, że od podania ostatniej dawki upłynął minimalny odstęp wynoszący około 6 miesięcy. - o Jeżeli odpowiedź kliniczna nie jest istotna, można rozważyć drugi cykl leczenia, ewentualnie z zastosowaniem wyższej dawki, u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (klasy MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa). - o W przypadkach cięższych postaci choroby preferowane jest przejście na terapię o wyższej spodziewanej skuteczności, tj. inhibitory dopełniacza C5 lub antagoniści receptora FcRn. Antagoniści receptora FcRn oraz inhibitory dopełniacza C5 • Inhibitory czynnika C5 (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przede wszystkim w sytuacjach klinicznych wymagających wysokiej skuteczności terapii oraz szybkiej poprawy stanu klinicznego. • Stosowanie tych leków jest zalecane – preferencyjnie jako terapia pomostowa (ang. <i>bridging therapy</i>) – w następujących wskazaniach: - o u pacjentów z łagodną uogólnioną MG (MGFA IIa lub IIb) albo umiarkowaną MG bez zajęcia opuszkowego (MGFA IIIa), bez istotnej poprawy klinicznej (tj. ≥ 2-punktowej redukcji w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktowej redukcji w skali MG Composite) po co najmniej dwóch cyklach leczenia rytuksymabem, niezależnie od wcześniej stosowanych terapii; - o u pacjentów z umiarkowaną MG z zajęciem opuszkowym (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po leczeniu kortykosteroidami stosowanymi w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni czas; - o u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), bez istotnej poprawy klinicznej po jednym cyklu rytuksymabu, w przypadku odmowy leczenia kortykosteroidami lub braku adherencji do terapii steroidowej; - o u pacjentów z umiarkowaną MG opuszkową (MGFA IIIb) lub ciężką MG (MGFA IVa–IVb), u których dochodzi do nawrotu objawów podczas redukcji dawki prednizolonu do $\leq 7,5$ mg/dobę, mimo odpowiednich prób leczenia dwoma tradycyjnymi niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (NSI); - o u pacjentów w przełomie miastennicznym (MGFA V), w przypadku niepowodzenia odłączenia od wentylacji mechanicznej oraz usunięcia zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii, po: - początkowym leczeniu jednym z tradycyjnych, szybko działających terapii immunomodulujących (IVIG lub plazmafereza), - następczym zastosowaniu alternatywnej szybko działającej terapii, wcześniej niestosowanej (wykonanej 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia początkowego), - oraz jednoczesnym stosowaniu prednizolonu doustnie w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez co najmniej 4 tygodnie (równolegle z IVIG i/lub plazmaferezą). Wybór leku • Inhibitory C5 mogą być stosowane wyłącznie w uogólnionej MG z obecnością przeciwciał anty-AChR. • Antagoniści FcRn mogą być stosowani zarówno u pacjentów MG z obecnością przeciwciał anty-AChR, jak i w innych postaciach MG, niezależnie od statusu przeciwciał. • Na podstawie dostępnych danych aFcRn i C5i uznaje się za porównywalnie skuteczne w MG anty-AChR; dodatkowo profil bezpieczeństwa oraz schemat dawkowania powinny determinować wybór między tymi grupami leków. • W grupie aFcRn wybór pomiędzy efgartigimodem (dożylnym lub podskórnym) a rozanolisymabem (podskórnym) powinien być indywidualizowany, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących drogi i częstości podania oraz adherencji do leczenia. • W grupie inhibitorów C5, ze względu na korzystniejszy schemat dawkowania, rawulizumab powinien być preferowany wobec eculizumabu. Zilukoplan może stanowić odpowiednią alternatywę w wybranych przypadkach, zależnie od preferencji pacjenta i profilu współpracy. Czas trwania leczenia • Inhibitory C5 (C5i) oraz antagoniści receptora FcRn (aFcRn) powinny być stosowane przejściowo, najlepiej jako terapia pomostowa, do czasu wystąpienia oczekiwanego efektu terapeutycznego tradycyjnego niesteroidowego leku immunosupresyjnego (NSI) stosowanego jednocześnie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Jeżeli jednak uzyskano istotną poprawę kliniczną (tj. ≥ 2-punktową redukcję w skali MG-ADL lub ≥ 3-punktową redukcję w skali MG Composite) podczas stosowania C5i lub aFcRn, a korzyść ta uległa utracie po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku, leczenie należy wznowić, jednocześnie rozważając modyfikację dawki lub zmianę stosowanego NSI. • W przypadku redukcji dawki C5i zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki i częstości podawania aż do całkowitego odstawienia, po uzyskaniu maksymalnej trwałej korzyści klinicznej oraz gdy można oczekiwać, że efekt współstosowanego NSI jest już w pełni rozwinięty, zgodnie z wiedzą na temat czasu do wystąpienia działania poszczególnych NSI. • W odniesieniu do efgartigimodu: ○ jeżeli po pierwszym cyklu nie wystąpiła istotna poprawa kliniczna lub jeżeli łączny wynik w skali MG-ADL pozostaje ≥ 5 punktów (z czego $> 50\%$ wynika z pozycji innych niż oczne), drugi cykl należy wykonać po 4 tygodniach od ostatniego wlewu; ○ jeżeli po pierwszym cyklu wystąpiła istotna poprawa, a wynik MG-ADL jest < 5 punktów, drugi cykl należy wykonać wyłącznie w przypadku utraty uzyskanej poprawy. W takiej sytuacji leczenie należy ponowić po pojawieniu się ponownego pogorszenia, nie wcześniej jednak niż 4 tygodnie po zakończeniu poprzedniego cyklu. Ten odstęp powinien wyznaczać częstotść kolejnych cykli. • W przypadku rozanoliksymbu dostępne dane dotyczące powtarzania cykli są niewystarczające do sformułowania zaleceń. <i>Siła konsensusu:</i> • Każde zalecenie było przygotowywane przez co najmniej dwóch ekspertów i podlegało indywidualnej, anonimowej ocenie pozostałych członków grupy z wykorzystaniem dziewięciopunktowej skali zasadności (1-9). • 7-9 punktów: zalecenie odpowiednie (rekomendowane zastosowanie) Korzyści jednoznacznie przeważają nad ryzykiem. Interwencja powinna być stosowana u odpowiednich pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej, o ile nie występują indywidualne przeciwwskazania. • 4-6 punktów: zasadność niepewna (rozważenie indywidualne) Bilans korzyści i ryzyka jest niejednoznaczny lub dane naukowe są ograniczone. Interwencja może być rozważona indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej, preferencji pacjenta i dostępnych alternatyw. • 1-3 punkty: zalecenie nieodpowiednie (niestosować rutynowo) Ryzyko przewyższa potencjalne korzyści. Interwencja nie powinna być stosowana, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi.
ABN 2025 Wielka Brytania <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> brak finansowania	Wytyczne dotyczące leczenia miastonii gravis o podłożu autoimmunologicznym (aktualizacja z 2025 r.) <u>Postępowanie początkowe</u> • Około 50% pacjentów z ocną postacią MG rozwija postać uogólnioną w ciągu 2 lat, a do 75% w ciągu 3 lat od początku choroby, szczególnie w grupie AChR seropozytywnej (AChR-MG). • Leczenie początkowe obejmuje stosowanie pirydostygminy w miastonii ocznej oraz łagodnej lub umiarkowanej postaci uogólnionej. • U pacjentów z AChR-MG w wieku poniżej 65 lat należy rozważyć tymektomię już w momencie rozpoznania. • U pacjentów objawowych, z wyraźnym osłabieniem mięśni innych niż gałkorrhowe, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek pirydostygminy przez 4-6 tygodni należy rozpocząć leczenie prednizolonem. • Dawka steroidów powinna być stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem leczenia. W przypadku nawrotu choroby przy dawce prednizolonu ≥ 7 mg/dobę lub wystąpienia działań niepożądanych przy zastosowaniu steroidów, należy rozważyć niesteroidowe leczenie immunosupresyjne. <u>Rola tymektomii w miastonii gravis</u> • Tymektomia jest zalecana u wszystkich pacjentów w wieku poniżej 50 lat z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR). • Tymektomię należy rozważyć u pacjentów z AChR-MG w wieku 50–65 lat. • Tymektomię należy proponować niezależnie od radiologicznego obrazu grasicy i możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby u pacjentów z AChR-MG. • Tymektomia powinna być wykonana u wszystkich pacjentów z grasiczakiem, niezależnie od statusu przeciwciał. • W przypadku MG bez grasiczaka tymektomię najlepiej wykonać w ciągu 2 lat od rozpoznania, jednak można ją rozważyć również później, jeżeli istnieje duże zapotrzebowanie na steroidy mimo zastosowania odpowiednich dawek i czasu trwania leczenia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. • Preferowane są techniki małoinwazyjne; torakoskopowa tymektomia wspomagana wideo lub robotycznie powinna być oferowana wszystkim pacjentom, o ile nie ma szczególnych przeciwwskazań. • Przed planową tymektomią należy uzyskać optymalną kontrolę objawów MG. • Tymektomia (z wyjątkiem przypadków grasiczaka) nie jest wskazana w MG związanej z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK-MG). <u>Leczenie immunosupresyjne</u> • Zaleca się włączenie niesteroidowej terapii immunosupresyjnej, jeśli pacjent wymaga stosowania prednizolonu w dawce powyżej 7 mg/dobę w celu utrzymania remisji. • Nasilone działania niepożądane związane ze stosowaniem steroidów stanowią wskazanie do włączenia niesteroidowej immunosupresji w celu zmniejszenia dawki podtrzymującej steroidów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Niesteroidowe leczenie immunosupresyjne należy rozważyć wcześniej u pacjentów z cukrzycą, osteoporozą, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami psychicznymi lub z istotnym osłabieniem opuszkowym bądź oddechowym, które nie odpowiada szybko na leczenie steroidami. - Ryzyko zakażeń oportunistycznych uznaje się za niskie przy stosowaniu monoterapii kortykosteroidami lub pojedynczego leku immunosupresyjnego w miasteni. Stosowanie kotrimoksazolu należy omówić z lokalnym zespołem chorób zakaźnych/immunologii u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiększającymi podatność na zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (np. gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż $200 \times 10^6/L$ (norma 430–1690) lub gdy wymagają tego lokalne wytyczne dotyczące immunosupresji). <u>Leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu</u> - Celem leczenia jest uzyskanie stabilnej remisji lub minimalnej ekspresji objawów przy stosowaniu prednizolonu w dawce 5 mg/dobę lub mniejszej. - Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek niesteroidowej terapii immunosupresyjnej należy postępować zgodnie z lokalnymi protokołami badań przesiewowych w kierunku zakażeń wirusowych i innych (np. WZW B i C, gruźlica, HIV). - Najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna. Alternatywne opcje obejmują mykofenolan mofetylu, metotreksat lub cyklosporynę. Mykofenolan mofetylu i metotreksat nie mogą być stosowane, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę. Azatiopryna pozostaje lekiem pierwszego wyboru u kobiet w wieku rozrodczym oraz u młodych mężczyzn. Można ją stosować w ciąży oraz uznaje się ją za bezpieczną w okresie karmienia piersią. - Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki steroidów u pacjentów, u których uzyskano minimalną ekspresję objawów podczas leczenia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. <u>Rytuksymab</u> - Od czasu publikacji poprzednich wytycznych koszt rytuksymabu znacząco spadł, wzrosło doświadczenie kliniczne na świecie, a randomizowane badania kliniczne (RCT) wykazały jego skuteczność wczesnego stosowania w uogólnionej MG. - Rytuksymab w jednorazowej dawce 500 mg może być skuteczny we wczesnej fazie choroby (większe prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnej ekspresji objawów w 16. tygodniu bez konieczności stosowania terapii ratunkowych, zgodnie z badaniem RINOMAX). Może być rozważany na etapie rozpoczynania leczenia steroidami u pacjentów z uogólnioną AChR-MG o umiarkowanym do ciężkiego przebiegu (klasa III lub wyższa według MGFA). - RCT nie oceniały, czy rytuksymab powinien być stosowany łącznie z tymektomią. Pacjenci z grasiczakiem byli wykluczeni z badania RINOMAX, dlatego skuteczność rytuksymabu w miasteni związanej z grasiczakiem pozostaje nieznana. - Zaleca się wczesne skierowanie pacjenta do specjalisty zajmującego się MG oraz stosowanie regionalnych wytycznych, szczególnie gdy zachodzi potrzeba oceny leczenia przewlekłej, opornej na standardowe terapie MG. Brakuje obecnie dowodów naukowych dotyczących roli oraz dawkowania rytuksymabu po 12 miesiącach leczenia. - MuSK-MG jest często oporna na większość konwencjonalnych terapii MG, natomiast wykazuje bardzo dobrą odpowiedź na rytuksymab. Wczesne zastosowanie rytuksymabu jest zalecane, szczególnie u pacjentów z objawami opuszkowymi. W badaniach dotyczących MuSK-MG stosowano bardziej klasyczny schemat dawkowania: 1000 mg w dniu 1. oraz powtórzenie dawki w dniu 14. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z MuSK-MG byli kierowani do specjalisty MG w związku z częstymi nawrotami choroby. Inhibitory dopełniacza - Inhibitory dopełniacza zwykle powodują szybką poprawę objawów uogólnionej AChR-MG (w ciągu dni–tygodni). Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy oraz biegunkę. - Inhibitory C5 mogą być stosowane w formie wlewów dożylnych (np. eculizumab, rawulizumab) lub w formie codziennych wstrzyknięć podskórnych (zilukoplan). Wszyscy pacjenci muszą otrzymać szczepienie przeciw meningokokom: szczepionkę czterowalentną (serotypy A, C, W, Y – jedna dawka) oraz szczepionkę przeciw serotypowi B (dwie dawki w odstępie 4 tygodni), co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo pacjenci, u których konieczne jest rozpoczęcie terapii inhibitorami dopełniacza w ciągu 2 tygodni od szczepienia, muszą otrzymać doustną profilaktykę antybiotykową. Blokery FcRn Opracowano przeciwciała monoklonałne hamujące FcRn, które znacząco zmniejszają recykling IgG, prowadząc do obniżenia stężenia krążących autoprzeciwciał u pacjentów zarówno z AChR-MG, jak i MuSK-MG. Do tej pory badano kilka leków z tej grupy: efgartigimod, rozanoliksizumab, batoklimab i nipokalimab oceniano w badaniach III fazy RCT w porównaniu ze standardowym leczeniem. - Efgartigimod jest obecnie zarejestrowany przez MHRA, EMA oraz FDA jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną AChR-MG. - Rozanoliksizumab jest zatwierdzony przez MHRA i EMA jako terapia dodana do leczenia standardowego u dorosłych z uogólnioną MG zarówno w AChR-MG, jak i MuSK-MG. - Brak jest badań bezpośrednio porównujących poszczególne terapie anty-FcRn między sobą, jak również danych porównujących je z innymi terapiami celowanymi. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konsensus ekspertów HNS 2025 Grecja <i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak finansowania</i>	Wytyczne dotyczące leczenia MG Leczenie objawowe - Obejmuje stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE-I) oraz w wybranych przypadkach, agonistów receptorów β2-adrenergicznych. - Pyridostygmina jest zalecana jako leczenie objawowe we wszystkich postaciach miastonii gravis (MG). - Jeżeli u pacjenta z uogólnioną postacią MG (gMG) podczas leczenia steroidami dojdzie do ustąpienia objawów klinicznych, możliwe jest stopniowe zmniejszanie dawki pyridostygminy w tempie 30–60 mg na tydzień aż do całkowitego odstawienia lub – jeśli nie jest to możliwe – do osiągnięcia najniższej skutecznej dawki. - Istnieją ograniczone dowody kliniczne pochodzące z niewielkich, kontrolowanych badań wskazujące, że małe dawki agonistów receptorów β2-adrenergicznych, tj. terbutalina lub salbutamol, mogą łagodzić objawy MG. W związku z tym leki te mogą być stosowane jako uzupełniające leczenie objawowe w wybranych przypadkach, pod warunkiem braku przeciwwskazań (tj. istotnej choroby sercowo-naczyniowej, niekontrolowanej nadczynności tarczycy, hipokaliemii). Leczenie immunosupresyjne i immunomodelujące - Steroidy stanowią leczenie pierwszego rzutu modyfikujące przebieg choroby u wszystkich pacjentów z MG, niezależnie od profilu przeciwciał, wieku, patologii grasicy czy ciężkości choroby. - Zaleca się rozpoczęcie leczenia prednizolonem w dawce 10–20 mg/dobę, podawanej jednorazowo rano, z następnie cotygodniowym zwiększaniem dawki o 5 mg/dobę, aż do osiągnięcia celu terapeutycznego według oceny lekarza prowadzącego lub do dawki maksymalnej 60 mg/dobę. - Całkowite odstawienie steroidów nie jest zalecane, ponieważ długotrwałe stosowanie małej dawki (5 mg/dobę) chroni przed nawrotami choroby. - Niesteroidowy lek immunosupresyjny (IS) powinien być stosowany jako jedyne leczenie, gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów, gdy występuje wysokie ryzyko działań niepożądanych steroidów. Niesteroidowy lek IS należy dodać do standardowego leczenia kortykosteroidami, gdy: a) pojawiają się istotne działania niepożądane steroidów; b) odpowiedź na leczenie steroidami jest niezadowalająca; c) rozwinie się zależność od steroidów, manifestująca się nasileniem objawów podczas próby redukcji dawki. <u>Leki immunosupresyjne ograniczające długotrwałe stosowania steroidów</u> - Azatiopryna (obok mykofenolanu mofetylu [MMF]) jest najczęściej stosowanym lekiem oszczędzającym glikokortykosteroidy u pacjentów z MG dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciał AChR oraz u pacjentów seronegatywnych. W MG anty-MuSK-dodatniej, gdy koszt lub dostęp do rytuksymabu stanowią barierę, azatiopryna (oraz mykofenolan mofetylu) pozostaje rozsądną opcją pierwszego wyboru jako leczenie oszczędzające steroidy. - MMF nie jest obecnie zarejestrowany do leczenia MG. Niemniej jednak jest on często stosowany jako alternatywny lek immunosupresyjny u pacjentów z MG, u których występują działania niepożądane kortykosteroidów lub azatiopryny, jako lek oszczędzający steroidy oraz jako leczenie uzupełniające w opornej na leczenie MG. - Cyklosporyna może przynosić efekt kliniczny szybciej niż azatiopryna lub mykofenolan, jednak obawy dotyczące toksyczności nerkowej, nadciśnienia oraz interakcji lekowych ograniczają jej stosowanie jako leku pierwszego wyboru oszczędzającego steroidy. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania obu tych leków (np. czynna choroba wątroby w przypadku azatiopryny oraz limfopenia w przypadku azatiopryny lub mykofenolanu) cyklosporyna może być zastosowana jako początkowy doustny lek oszczędzający glikokortykosteroidy. - Spośród terapii aktualnie stosowanych w MG metotreksat uznawany jest za leczenie off-label. Jego zastosowanie może być korzystne jako lek oszczędzający steroidy u pacjentów opornych na leczenie, szczególnie u pacjentów z nietolerancją innych immunosupresantów pierwszego wyboru. <u>Terapie zmniejszające liczbę limfocytów B</u> - Skuteczność rytuksymabu w leczeniu MG anty-AChR-dodatniej pozostaje niepewna, jednak może on być rozważany jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi lub ich nie tolerują. Pomimo braku badań klinicznych, rytuksymab jest rekomendowany jako wczesna opcja terapeutyczna u pacjentów z MG anty-MuSK-dodatnią. W odniesieniu do MG seronegatywnej dane dotyczące stosowania rytuksymabu są ograniczone, choć opisywano jego skuteczne zastosowanie u pacjentów z postacią choroby oporną na leczenie. <u>Inhibitory FcRn</u> - Efgartigimod został zatwierdzony przez FDA w 2021 r. oraz przez EMA w 2022 r. jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z MG z przeciwciałami anty-AChR. - Rozan oliszumab uzyskał zatwierdzenie FDA w 2023 r. oraz EMA w 2024 r. do stosowania u dorosłych pacjentów z miastenią gravis (MG) i przeciwciałami anty-AChR lub anty-MuSK jako leczenie dodane do wcześniej stosowanej terapii. <u>Inhibitory dopełniacza C5</u> - Rawulizumab jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG), u których obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). - Zilukoplan jest wskazany jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG) z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR). Zilukoplan nie był badany u pacjentów z gMG w klasie V MGFA.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Tymektomia - Obecność grasiczaka stanowi bezwzględne wskazanie do tymektomii. W takim przypadku zabieg wykonywany jest z przyczyn onkologicznych, a nie jako leczenie samej miastonii gravis, która nadal wymaga dożywotniej terapii immunosupresyjnej. - W miastonii bez grasiczaka tymektomia jest zalecana u pacjentów z wczesnym początkiem choroby (początek <50 r.ż.), z uogólnioną postacią MG, z obecnością przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (AChR) oraz z czasem trwania objawów <5 lat. Efekt terapeutyczny tymektomii jest opóźniony (zwykle >12 miesięcy) i zabieg nie zastępuje leczenia farmakologicznego. - Tymektomia nie jest zalecana w MG z obecnością przeciwciał przeciw MuSK ani przeciw LRP4. W seronegatywnej MG oraz w ocznej postaci MG z dodatnim mianem przeciwciał AChR, tymektomia może być rozważana jako opcja terapeutyczna, gdy brak jest odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne albo gdy działania niepożądane lub przeciwwskazania wykluczają jego stosowanie. <i>Wszystkie zalecenia przedstawione w niniejszym dokumencie konsensusowym zostały jednomyślnie zatwierdzone przez wszystkich autorów</i>
Konsensus ekspertów AWMF 2024 Niemcy <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zespołów miastennicznych Terapia powinna być prowadzona z uwzględnieniem wieku pacjenta, patologii grasicy, statusu przeciwciał (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni oraz seronegatywna MG) oraz aktywności choroby (silny konsensus). <u>Leczenie objawowe</u> W leczeniu objawowym MG należy stosować inhibitory acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminę. Pirydostygminę należy stosować w leczeniu objawowym wszystkich postaci MG, w postaci o natychmiastowym i/lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od ciężkości choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych oraz indywidualnych dawek terapeutycznych sięgających do 720 mg. Dawki powyżej 720 mg p.o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę na dawkę dostosowaną do masy ciała (silny konsensus). U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy (silny konsensus). <u>Leczenie łagodnej/umiarkowanej postaci MG</u> Doustny GKS należy stosować w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do (wysokie) aktywnych gMG/jMG i o MG jako podstawowy lek immunoterapeutyczny w dawce odpowiedniej do ciężkości choroby przez możliwie najkrótszy okres czasu i biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silny konsensus). Dla AChR-Ab-dodatniej, LRP4-Ab-dodatniej i seronegatywnej gMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności oprócz leczenia objawowego należy rozważyć glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+/- tymektomia) jako terapię pierwszego wyboru. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus lub metotreksat jako leki drugiego wyboru w przypadku gMG (stosować w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji, przeciwwskazań) (silny konsensus). Oprócz leczenia objawowego, glikokortykosteroidy +/- azatioprynę należy stosować jako terapię modyfikującą przebieg choroby w przypadku miastonii ocznej. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu, metotreksatu, takrolimu i cyklosporyny (silny konsensus). <u>Intensyfikacja terapii</u> Leczenie objawowe (wysokie) aktywnej, w tym opornej na leczenie MG, powinno być uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby: - W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab¹, rawulizumab¹, zilukoplan¹) lub modulatory FcRn (efgartigimod^{2,3}, rozanoliksyzumab^{2,4}) z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). - W przypadku MG ze statusem LRP4-Ab-dodatnim⁵ lub seronegatywnym⁵ można rozważyć zastosowanie inhibitorów dopełniacza lub modulatorów FcRn z opcjonalnym wykonaniem tymektomii (silny konsensus). - W przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego⁶ lub seronegatywnego⁶, zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie ± tymektomia można uznać za terapię pierwszego wyboru w celu modyfikacji choroby (silny konsensus). Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza (silny konsensus). Lekami drugiego wyboru powinny być IVIG i plazmafereza/immunoabsorpcja. W indywidualnych przypadkach można również rozważyć inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi, bortezomib i cyklofosfamid (silny konsensus). ¹ Ekulizumab jest zatwierdzony wyłącznie w leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporażnej AChR+, natomiast rawulizumab i zilukoplan są zatwierdzone jako terapie dodatkowe do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG AChR+. ² Efgartigimod i rozanoliksyzumab nie są zarejestrowane w Szwajcarii. ³ Efgartigimod został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG AChR Ab+. ⁴ Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG z dodatnim wynikiem AChR-Ab i MuSK-Ab. ⁵ Ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan, efgartigimod i rozanoliksyzumab są niezarejestrowane w przypadku statusu LRP4 Ab-dodatniego lub seronegatywnego. ⁶ Rytuksymab jest niezarejestrowany w leczeniu miastonii, zarówno w przypadku statusu AChR-Ab-dodatniego, LRP4-Ab-dodatniego lub seronegatywnego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Leczenie postaci specyficznych dla przeciwciał</u> W przypadku miastennii MuSK-Ab-dodatniej o łagodnej/umiarkowanej aktywności leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy musi być uzupełnione GKS ± AZA jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby. Rytuksymab* lub rozanoliksyzumab** należy stosować u pacjentów z (wysoko) aktywnym przebiegiem (w tym opornymi na leczenie). Należy wybrać terapię drugiego wyboru analogicznie do MG z dodatnim wynikiem AChR-Ab (silny konsensus). * W tym wskazaniu rytuksymab nie jest zarejestrowany (<i>off-label</i>). ** Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG MuSK-Ab+ i AChR-Ab+. <u>Tymektomia</u> (a) U pacjentów z uogólnioną MG AChR-Ab-dodatnią w wieku od 18 do 65 lat tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) należy wykonać jak najwcześniej w ciągu 2 lat i nie później niż 5 lat od potwierdzenia rozpoznania. (b) Tymektomię można także rozważyć w przypadku seronegatywnej postaci uogólnionej MG i LRP4-Ab-dodatniej uogólnionej MG z wysoką aktywnością choroby w ciągu pierwszych 2 lat choroby, jeśli to możliwe. (c) Pacjentom z uogólnioną MG MuSK-Ab-dodatnią nie wolno wykonywać tymektomii. (d) Tymektomię można również rozważyć w przypadku uogólnionej AChR-Ab-dodatniej dziecięcej MG, a decyzję podejmuje się indywidualnie (silny konsensus). <u>Tymektomia w przypadku grasiczaka</u> (a) Każdy pacjent z MG musi zostać zbadany pod kątem obecności grasiczaka. Grasiczaki należy usunąć chirurgicznie w każdym wieku, niezależnie od nasilenia miastennii. W wyjątkowych przypadkach, w zależności od wyników badań obrazowych, należy zastosować kompleksowe leczenie w postaci chemioterapii neoadjuwantowej lub radiochemioterapii. W zależności od wyniku badania histopatologicznego należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną. (b) Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do operacji i podejrzewa się grasiczaka, należy wykonać biopsję i w razie potrzeby zastosować leczenie zachowawcze (najczęściej radioterapię). (c) W zależności od przedoperacyjnego stopnia zaawansowania i doświadczenia chirurga, oprócz technik chirurgicznych przezmostkowych można rozważyć małoinwazyjne techniki chirurgiczne. (d) Nawet u dzieci i młodzieży grasiczaka – mimo że występuje rzadko – należy wykluczyć na podstawie morfologii obrazu (silny konsensus). <u>Dzieci i młodzież</u> • Doustne glikokortykosteroidy (GKS) należy stosować w leczeniu łagodnej/umiarkowanej do (wysoko)aktywnej uogólnionej MG oraz młodzieńczej MG (jMG), a także ocznej MG (oMG), jako podstawowe leki immunosupresyjne, w dawkach dostosowanych do nasilenia choroby, przez możliwie najkrótszy czas oraz z uwzględnieniem chorób współistniejących, przeciwwskazań i działań niepożądanych (silny konsensus). • Młodzieńcza uogólniona MG (jMG) oraz oczna MG powinny być leczone farmakologicznie analogicznie jak MG u dorosłych, zgodnie ze statusem przeciwciał i aktywnością choroby. U dzieci przed okresem pokwitania należy uwzględnić możliwość samoistnych remisji. U pacjentów z jMG oporną na leczenie z obecnością przeciwciał anti-AChR należy stosować ekulizumab, natomiast u pacjentów z jMG z obecnością przeciwciał anti-AChR i przebiegiem (wysoko) aktywnym stosowanie ekulizumabu¹ powinno być rozważone. Leczenie rytuksymabem u pacjentów z jMG również powinno być indywidualnie rozważane jako opcja stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>). W przełomie miastennicznym można rozważyć zastosowanie plazmaferezy lub immunoadsorcji, a także podanie dożylną immunoglobuliny. ¹ Ekulizumab jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu opornej na leczenie młodzieńczej uogólnionej MG z obecnością przeciwciał anti-AChR u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (silny konsensus). • U pacjentów z uogólnioną MG oraz jMG z obecnością przeciwciał anti-AChR, anti-LRP4 lub z postacią seronegatywną, o łagodnej lub umiarkowanej aktywności choroby, obok leczenia objawowego należy stosować glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (± tymektomię) jako leczenie pierwszego wyboru modyfikujące przebieg choroby. Jako alternatywę dla azatiopryny, u pacjentów z gMG w drugiej linii leczenia można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu², cyklosporyny A, takrolimusu lub metotreksatu, w przypadku nieskuteczności, braku tolerancji lub przeciwwskazań do azatiopryny. U pacjentów z jMG w drugiej linii leczenia jako alternatywę dla azatiopryny, można rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu. ² Pozytywna opinia G-BA (silny konsensus). <i>Sila konsensusu (Konsensstärke)</i> • <i>Silny konsensus (starker Konsens)</i> – bardzo wysoki poziom zgodności ekspertów; ≥95% głosów za. • <i>Konsensus (Konsens)</i> – wysoka zgodność; 75–95% głosów za. • <i>Zgoda większościowa (mehrheitliche Zustimmung)</i>; Eksperti nie są w pełni zgodni; zalecenie przyjęte głosami większości; 50–75% głosów za. • <i>Brak zgody (keine Mehrheit)</i>; brak możliwości przyjęcia rekomendacji; <50% głosów za.
Konsensus ekspertów De Bleeker 2024 Belgia	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku uogólnionej miastennii w Belgii Zalecenia dotyczą uogólnionej miastennii dla: - dorosłych chorych z przeciwciałami AChR +, LRP4+, MuSK+ lub seronegatywnych; - uogólnionej miastennii ocznej (oMG, ang. <i>ocular myasthenia gravis</i>); - kryzysu miastennicznego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Argenx, Janssen Pharmaceutica, UCB	Strategie leczenia MG I linia leczenia • pirydostygmina II linia leczenia – leki immunosupresyjne • GKS – leki I wyboru • niesteroidowe leki immunosupresyjne – leki II wyboru - o AZA – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne - o mykofenolan mofetylu – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne - o takrolimus - o cyklosporyna Leczenie zaawansowane/uzupełniające • 15-20% pacjentów posiada chorobę oporną • wybór odpowiedniego leku zależy częściowo od obecności konkretnych przeciwciał inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab) • inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa) • terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab) Odpowiedź na leczenie oraz kwalifikacja do zaawansowanego leczenia w przypadku uogólnionej miastonii różnią się w zależności od obecności grasiczaka, autoimmunologicznych przeciwciał związanych z miastenią, a także wieku wystąpienia choroby. AChR+ Terapię pierwszego wyboru dla dorosłych pacjentów z AChR+ jest pirydostygmina. Chorzy z AChR+ mają 90% szans a priori na pozytywny wpływ pirydostygminy na objawy choroby. U chorych z AChR+ bez grasiczaka, w wieku 18-50 lat, należy rozważyć tymektomię najlepiej w ciągu pierwszych 5 lat od wystąpienia choroby, aby poprawić wyniki kliniczne oraz zminimalizować długoterminową ekspozycję na farmakoterapię. Limit wieku ustalono na podstawie badań, które obejmowały pacjentów w wieku 18-60 lat, jednakże wyniki nie potwierdzają zasadności tymektomii w podgrupie pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Jeżeli objawy choroby u chorych z AChR+ nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorami dopełniacza C5 (np. ekulizumab). MuSK+ Mimo, że u chorych z MuSK+ odpowiedź na leczenie pirydostygminą jest słaba i często lek ten wywołuje zdarzenia niepożądane, to nadal uważana jest za lek pierwszego wyboru. Z uwagi na słabą odpowiedź, należy rozważyć dodanie leczenia immunosupresyjnego na wczesnym etapie przebiegu choroby. W przypadku przynajmniej częściowej odpowiedzi na kortykosteroidy, należy do nich dołączyć niesteroidowe leki immunosupresyjne. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (np. rytuksymab) na wczesnym etapie. Plazmafereza może zostać rozważona jako terapia pomostowa w przypadku chorych z ciężkimi objawami opuszkowymi. Tymektomia nie jest wskazana. Trwają badania kliniczne u chorych z MuSK+, oceniające wpływ zaawansowanych terapii, takich jak inhibitory FcRn. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i>
Konsensus ekspertów Gilhus 2024 Kraje nordyckie: (Dania, Norwegia, Szwecja, Finlandia i Islandia) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Danish Muscular Dystrophy Organization	Uogólniona miastenia z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinyl: wskazówki dotyczące leczenia Leczenie objawowe Inhibitory acetylocholinesterazy - pirydostygmina w dawce optymalnej powinna być podawana jako leczenie pierwszego wyboru u większości pacjentów z miastenią, - optymalna dawka może się różnić w zależności od potrzeb związanych aktywnością i być dostosowana do pacjenta, - terbutalina i salbutamol mogą być stosowane jako leczenie adjuwantowe. Leczenie immunosupresyjne Leczenie standardowe - u pacjentów z obniżoną jakością życia lub upośledzeniem czynnościowym związanym z miastenią, mimo optymalnego leczenia inhibitorem acetylocholinoesterazy, należy zastosować immunoterapię, - u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej miastenią należy zastosować kortykosteroidy w wysokich dawkach. - u pacjentów z łagodną miastenią można zastosować mniejsze dawki kortykosteroidów, zwykle z następującym stopniowym zwiększaniem dawki, - u pacjentów z uogólnioną miastenią należy zastosować niesteroidowy lek immunosupresyjny w celu uzyskania lepszej odpowiedzi klinicznej i umożliwienia zmniejszenia dawki steroidu, - azatiopryna jest zalecana jako niesteroidowy lek immunosupresyjny pierwszego wyboru, - mykofenolan, metotreksat i takrolimus są zalecane jako leki immunosupresyjne drugiej linii, - należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i niesteroidowych leków immunosupresyjnych po 1-2 latach u pacjentów ze stabilną remisją lub minimalnymi objawami. Rytuksymab - rytuksymab należy rozważyć jako lek immunosupresyjny pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą jako alternatywa dla sterydów i azatiopryny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- podanie rytuksymabu należy rozważyć u chorych opornych na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w przypadku nowo występującej choroby, - nie ma wyraźnych korzyści ze stosowania pojedynczych dawek przekraczających 500 mg ani z powtarzanych dawek pulsacyjnych, - drugą dawkę należy rozważyć po 6 miesiącach lub później, w zależności od odpowiedzi klinicznej, - poziom IgG w surowicy należy zmierzyć przed każdym ponownym podaniem dawki, - określenie poziomu komórek B może zostać wykorzystane jako narzędzie do indywidualizacji odstępów między dawkami. <u>Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn</u> - stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia oraz zasad refundacji, - z uwagi na wysokie koszty leków inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane tylko w przypadku trudnych w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie reagują na standardowe leczenie immunosupresyjne, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn działają szybko, mają udowodnione działanie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z selektywnym wpływem na układ odpornościowy. Jeżeli koszty na to pozwalają są akceptowalne, powinny być zalecane jako alternatywne leczenie drugiej linii, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostrzeniach miastonii i przełomach miastenniczych. <u>Tymektomia</u> - w momencie diagnozy miastonii należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej lub rezonans magnetyczny w celu diagnozy grasiczaka, - grasiczaki należy usuwać chirurgicznie ze względu na ryzyko miejscowej inwazji, - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku poniżej 50 lat tymektomię należy wykonać w ciągu 4 miesięcy od diagnozy. Chory powinien być w stabilnym stanie klinicznym, - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku 50-65 lat należy rozważyć wczesną tymektomię, jeżeli nie osiągnięto minimalnych objawów lub pacjent ma znaczne skutki uboczne leczenia. Należy wziąć pod uwagę wiek biologiczny, choroby współistniejące, preferencje pacjenta oraz inne indywidualne czynniki., - zalecana jest operacja małoinwazyjna, szczególną uwagę należy zwrócić na usunięcie całej tkanki grasicy. <u>Dzieci i młodzież</u> • Leczenie objawowe – pirydostygmina: u pacjentów pediatrycznych leczenie rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg masy ciała na dobę, a typowa dawka wynosi około 7 mg/kg masy ciała na dobę. • W przypadku leczenia immunosupresyjnego u dzieci szczególnie ważne jest krótkotwale leczenie i niska dawka steroidów. • Nie przeprowadzono randomizowanych dotyczących stosowania 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. <i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów</i>

Wykaz skrótów: ABN, Association of British Neurologists; AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab, przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); AChR-MG, miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *anti-acetylcholine receptor antibody - myasthenia gravis*); AWMF, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; FcRn, noworodkowy receptor Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); GKS, glikokortykosteroidy; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); HNS, Hellenic Neurological Society; IS, immunosupresyjne; IVIG, immunoglobulina ludzka podawana dożylnie; LRP4, białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*); MG, miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MuSK, mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*); MuSK-MG, miastenia gravis z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (ang. *Muscle-specific tyrosine kinase - Myasthenia gravis*); oMG, uogólniona miastenia oczna (ang. *ocular myasthenia gravis*); PE, plazmafereza; PM, przełom miastenniczny; PNS, Portuguese Consensus Guidelines; zPM, zagrażający przełom miastenniczny.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Populacja dorosłych			
Efgartigimod+SoC (w populacji AChR+)	TAK	Biorąc pod uwagę powyższe informacje (tj. opcje wymieniane w wytycznych klinicznych i finansownie gMG w Polsce – dopisek analityka) należy	Wybór efgartigimodu i rawulizumabu jest zgodny z wytycznymi klinicznymi,
Rawulizumab+SoC (w populacji AChR+)	TAK		

Placebo+SoC (w populacji MuSK+ w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu) SoC obejmuje m.in. inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (np. prednizon), leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu)	TAK	<i>wioskować, że w populacji chorych dorosłych z rozpoznaniem miastonii uogólnionej jako komparator będzie należało rozważyć głównie inne terapie zaawansowane objęte aktualnie refundacją w ramach Programu lekowego B.157, tj. efgartigimod alfa i rawulizumab.</i> Uzasadnienie braku wyboru rytuksymabu jako komparatora w populacji chorych AChR+ znajduje się pod tabelą. <i>Odnośnie populacji MuSK+, 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 (...) powoduje konieczność wykluczenia RTX z grona rozpatrywanych komparatorów dla NIP w populacji chorych MuSK+.</i>	aktualną praktyką kliniczną i opiniami ekspertów. Zdaniem Analityków dobór komparatorów jest niepełny. W opinii Agencji zasadnym jest dodatkowo uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR. Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. <u>W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</u> Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab) w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. W związku z powyższym PLC nie jest już właściwym komparatorem u pacjentów dorosłych z MuSK+.
Populacja pediatryczna (od 12 do 18 r.ż.)			
Placebo+SoC	TAK	<i>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.</i>	Wybór jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, aktualną praktyką kliniczną i opiniami ekspertów.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji wskazał:

- efgartigimod alfa, rawulizumab – w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR,
- terapię standardową (SoC) obejmującą m.in. inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostrygminy), 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.

Zdaniem analityków Agencji zasadnym jest dodatkowo uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR.

Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.

Wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia rytuksymabu jako komparatora na etapie wezwania do uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko i nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora w populacji AChR+. W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazuje, że:

„Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych RTX jest klasyfikowany głównie jako leczenie immunosupresyjne. Wytyczne kliniczne, w tym ABN 2025 i PSSND 2026, 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 (np. brytyjskie ABN 2025 czy niemieckie AWMF 2023), 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 RTX w opornej na leczenie miastonii 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+. Jednak u chorych z AChR+ wymagane jest spełnienie dodatkowych kryteriów kwalifikacji, tzn. wymagana jest wysoka aktywność choroby. Warto również zauważyć, że RTX jest stosowany w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnie [Obwieszczenie MZ].

Należy podkreślić, iż w procesie refundacyjnym dla leku Ultomiris® pomimo refundacji rytuksymabu, Wnioskodawca 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 anty-MuSK. W pozostałych grupach chorych (z przeciwciałami anty-AChR lub seronegatywnych) terapia ta jest kierowana do osób z agresywnym przebiegiem choroby. (...) W przypadku chorych z przeciwciałami anty-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 anty-AChR, wskazał efgartigimod (EFG) i rawulizumab (RAW), natomiast u chorych z przeciwciałami anty-MuSK – rytuksymab stosowany off-label. Wybór uznano za zasadny, ale niepełny. W odniesieniu do populacji pacjentów z przeciwciałami anty-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. Należy podkreślić, iż w przypadku leku Imaavy® zachodzi identyczna sytuacja jak w przypadku

leku Rystiggo® w kwestii porównania z RTX. Zaprezentowanie w przypadku leku Imaavy® odmiennego podejścia w zakresie oceny analiz przez Analityków Agencji wydaje się być niekonsekwentne.

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]. Opinia ta potwierdza, że w praktyce klinicznej RTX stosuje się głównie w subpopulacji chorych MuSK+. W związku z tym RTX nie powinien stanowić komparatora dla NIP w subpopulacji AChR+.

Dane pozyskane z CeZ wskazują, że w 2025 r. struktura leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.157 wynosiła odpowiednio: 54% – rytuksymab, 28% – efgartigimod oraz 18% – rawulizumab. Jednocześnie dane literaturowe wskazują, że około 85% pacjentów z miastenią stanowią pacjenci z przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino (MG seropozytywna), natomiast u około 5-8 % chorych występują przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK-MG) (APD wnioskodawcy). Na tej podstawie można przypuszczać, że w polskiej praktyce klinicznej znaczny odsetek pacjentów otrzymujących rytuksymab w ramach programu lekowego B.157 stanowi populacja AChR+.

Znaczenie rytuksymabu w aktualnej praktyce klinicznej potwierdzają również opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Eksperci jako technologie opcjonalne dla nipokalimabu wskazywali efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab. Jednocześnie prof. Kostera-Pruszczyk podkreśliła, że rytuksymab nie stanowi optymalnej alternatywy dla nipokalimabu u pacjentów z miastenią seropozytywną. W jej opinii nipokalimab może natomiast stanowić opcję terapeutyczną dla nielicznych pacjentów z MuSK-MG nietolerujących rytuksymabu.

W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. **Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatni wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR lub dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab). Kryterium kwalifikacji do leczenia rozanoliksyzumabem w przypadku pacjentów z dodatni wynikiem przeciwciał anty-MuSK jest nieskuteczność stosowania rytuksymabu (lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania tej terapii lub brak tolerancji tej terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W związku z powyższym PLC nie jest już właściwym komparatorem u pacjentów dorosłych z MuSK+.**

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Imaavy (nipokalimab; NIP) stosowanego w leczeniu uogólnionej miastonii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Kryteria selekcji badań dla nipokalimabu z przeszukania baz głównych Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health (NIH) oraz EU Clinical Trials Register (EudraCT) oraz na stronach EMA, FDA, ADRReports, FAERS, URPLWMIpB i WHO UMC. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK). Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami ChPL Imaavy. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana i zawężona zapisami uzgodnionego Programu lekowego ⁵ .	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. wyłącznie populacja azjatycka, zdrowi ochotnicy, chorzy poniżej 12 r.ż.	W kryteriach wyłączenia wskazano populację niezgodną z kryteriami włączenia, a jako przykład podano populację wyłącznie azjatycką. Tymczasem kryteria włączenia nie odnoszą się do rasy.
Interwencja	Nipokalimab stosowany w ramach terapii dodanej do leczenia standardowego (NIP + SoC). Dawkowanie zgodne z ChPL Imaavy. Szczegółowe dawkowanie określone jest zapisami uzgodnionego Programu Lekowego.	Inna niż wymieniona.	—
Komparatory⁶	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,	Niezgodny z założonymi.	Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie rytuksumabu jako komparatora w ww. populacji.

⁵ 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 rytuksumabu (RTX) bądź w przypadku przeciwwskazań do terapii RTX zgodnie z aktualną ChPL.

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu) - o w populacji młodzieży od 12 r.ż. oraz - o w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. Szczegółowy opis, w tym dawkowanie przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .		W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab) w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. W związku z powyższym SoC nie jest już właściwym komparatorem w populacji dorosłych MuSK+.
	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 miastemii w skali MG-ADL; • ocena nasilenia klinicznych objawów miastemii 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). • 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 interwencji⁷). • Badania, w których udział brało co najmniej 5 chorych w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, serie przypadków, opracowania poglądowe, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> .	—
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne Komentarz: materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2024. 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.	—

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	—

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- trzy badania pierwotne:
- RCT Vivacity-MG3 bezpośrednio porównujące NIP+SoC z SoC+PLC w populacji dorosłych AChR+ i MuSK+ (Antozzi 2025, ab. konf Farmakidis 2024, ab. konf Beydoun 2025, ab. konf Dimachkie 2025, ab. konf Katzberg 2025, konf Nowak 2024, ab. konf Ramchandren 2025, ab. konf. Vicente 2025, ab. konf. Vicente 2025a, ab. konf Vissing 2025, ab. konf. Vu 2024, EMA 2025),
- Vivacity-MG3 OLE będące fazą OLE badania Vivacity-MG3 (ab. konf Antozzi 2025, ab. konf Silvestri 2025, ab. konf Katzberg 2025),
- jednoramienne badanie Vibrance-mg, którego celem była ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NIP u dzieci z gMG, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej na trwające, stabilne leczenie standardowe (ab. konf. Strober 2025, EMA 2025),
- siedem przeglądów systematycznych: Jacob 2026, Gilhus 2025, Akhtar 2025, Li 2024, Ma 2024, Zhong 2024, Chen 2023,
- materiały otrzymane od wnioskodawcy: ITC 2025, SLR 2024,
- sześć dokumentów w zakresie dodatkowej oceny bezpieczeństwa: ADRReports 2026, ChPL Imaavy, FDA 2025, FAERS 2026, WHO UMC 2026 oraz EMA 2025.

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nipokalimabu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu w leczeniu gMG.

Pięć opracowań wtórnych (Chen 2023, Ma 2024, Li 2024, Zhong 2024 Akhtar 2025) włączonych przez wnioskodawcę, w opinii analityków Agencji nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Do przeglądu systematycznego Chen 2023, Ma 2024, Li 2024 i Zhong 2024 włączono badanie pierwotne dla NIP, w którym dawkowanie jest niezgodne z ChPL Imaavy. W przeglądzie systematycznym Akhtar 2025 wyniki dla NIP dotyczą porównania z PLC.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Imaavy, nipokalimab) i wnioskowanego wskazania tj. uogólnionej postaci miastonii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.07.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie znaleźli publikacji spełniających kryteria włączenia.

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę badania Vibrance-mg i przeglądów systematycznych Jacob 2026 i Gilhus 2025 włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 8. Skrótową charakterystykę badania Vibrance-mg

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Vibrance-mg (ab. konf. Strober 2025, EMA 2025) NCT05265273 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC	Badanie jednoramienne , otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2/3, trwające, Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 24 tygodnie (faza aktywnego leczenia), w ab. konf. Strober 2025 przedstawiono dane z DCO 15 grudnia 2023 r., a w dokumencie EMA 2025 dane z DCO 23 sierpnia 2024 r*. W badaniu planowana jest także faza przedłużona.	Faza główna badania (aktywna faza leczenia): • nipokalimab dawka początkowa: 30 mg/kg i.v. w tygodniu 0. (dzień 1.); dawka podtrzymująca: 15 mg/kg i.v. Q2W od tygodnia 2. do tygodnia 22. Faza przedłużona badania: • nipokalimab 15 mg/kg i.v. Q2W lub nipokalimab: 30 mg/kg i.v. co 2 tyg. Leczenie wspomagające: • wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu	Kryteria włączenia: • dzieci i młodzież (w ab. konf Strober 2025 i EMA 2025 przedstawiono dane wyłącznie dane dla młodzieży w wieku od 12 do <18 lat); • rozpoznanie uogólnionej miastonii (gMG), klasa MGFA IIa–IVb; • seropozytywność dla przeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK; • niewystarczająca odpowiedź na aktualną	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • całkowite stężenie IgG w surowicy; • zmiana wyniku MG-ADL; • zmiana wyniku QMG. • profil bezpieczeństwa.

		stosowali jednocześnie leczenie standardowe obejmujące tj. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego lub inne leki działające na układ nerwowy**	stabilną standardową terapię gMG według oceny badacza. Kryteria wykluczenia: • b/d.	
--	--	---	--	--

* Analiza interwałowa została przeprowadzona, gdy pierwszych 7 (z 8 zarejestrowanych) chorych z kohorty 1 ukończyło 24. tydzień fazy aktywnego leczenia.

** obejmuje inhibitory AChE: pirydostygminę i bromek pirydostygminy.

Tabela 9. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania NIP vs. EFG i ROZ

Opracowanie wtórne	Cel przeglądu	Kryteria włączenia badań do opracowania				Badania włączone dla poszczególnych interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe	
Jacob 2026 Gilhus 2025	Ocena porównawcza NIP w zakresie kontroli choroby w czasie względem terapii z zastosowaniem efgartigimodu i rozanoliksyzumabu w leczeniu gMG	Chorzy z uogólnioną miastenią	Nipokalimab Efgartigimod Rozanoliksyzumab	RCT	- średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali MG-ADL (CFB) w kolejnych tygodniach obserwacji - Średnia zmiana MG-ADL oceniona jako znormalizowane AUC	•VIVACITY-MG3 (dla NIP), •ADAPT (dla EFG), •MycarinG (dla ROZ 7 mg/kg i 10 mg/kg).

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 17.3.2. (badania dla komparatorów), 17.6. (przeglądy systematyczne) i 17.9. (badania pierwotne dla ocenianej interwencji) AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 02.07.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu

Ocena jakości badań

Jakość opracowań wtórnych Jacob 2026 i Gilhus 2025 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu została oceniona jako bardzo niska z powodu braku przedstawienia listy badań wykluczonych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji.

Badanie jednoramienne Vibrance-MG oceniono w skali IHE 16/18 ze względu na niejasną ilość ośrodków, w których były prowadzone badanie, braku kryteriów wykluczenia, braku szczegółowego opisu leczenia wspomagającego, braku zaślepienia osób oceniających punkty końcowe, braku opisu utraty chorych oraz brak informacji o konflikcie interesów. Ocenę przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego, ponieważ nie opublikowano jeszcze pełnego tekstu, może ona więc ulec zmianie.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań dla badanej interwencji przeprowadzonych w zdefiniowanej populacji docelowej spełniających bardzo szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego (m.in. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu; - stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jednego przez co najmniej 12 m-cy, drugiego co najmniej 6 m-cy; wcześniejsze zastosowanie RTX), gdyż w badaniu Vivacity-MG3 nie przedstawiono

tak szczegółowych danych na temat wcześniej stosowanego leczenia, a zwłaszcza jego długości czy kwalifikacji do badania chorych stosujących rytuksymab w czasie powyżej 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego. Należy jednak podkreślić, podobna sytuacja miała miejsce w przypadku wniosków złożonych dla leków już refundowanych w ramach PL B.157. Dla każdego spośród leków dostępnych w ramach programu lekowego B.157 nie ma dostępnych danych w szczegółowo zdefiniowanej populacji [AWA Ultomiris 2024, AWA Vyvgart 2023]. Nie jest możliwe przedstawienie wyników w specyficznym zdefiniowanej populacji docelowej odpowiadającej ograniczeniom programu lekowego, zwłaszcza w zakresie zmienionych kryteriów włączenia chorych do terapii NIP w przypadku subpopulacji chorych MuSK+8, tym bardziej, że można się spodziewać, że kryteria włączenia do programu lekowego były podyktowane koniecznością wprowadzenia m.in. ograniczeń budżetowych.

- w badaniu Vivacity-MG3 uczestniczył niski odsetek chorych z przeciwciałami anti-MuSK+ (ok. 10%) co, co może stanowić ograniczenie dla wnioskowania o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej podgrupie chorych, ale w praktyce klinicznej około 80–85% wszystkich chorych z MG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-AChR, a jedynie około 5–8% na obecność przeciwciał anti-MuSK. Populacja uwzględniona w badaniu Vivacity-MG3 odpowiada populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej w zakresie rozkładu odsetków chorych dla obu tych subpopulacji;
- nipokalimab w badaniu Vivacity-MG3 był podawany jako leczenie dodane do standardowej terapii, dlatego wszystkie wyniki należy interpretować w kontekście terapii skojarzonej, a nie monoterapii;
- otwarta faza przedłużona badania Vivacity-MG3 nie została jeszcze zakończona. Jej celem jest dostarczenie dalszych informacji na temat tego, czy efekt leczenia z zastosowaniem nipokalimabu jest utrzymywany w czasie oraz uzyskanie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii NIP w dłuższej perspektywie. W analizie uwzględniono jednak dostępne dane z fazy przedłużonej badania Vivacity-MG3 m.in. na podstawie włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych.
- badanie długoterminowe Vivacity-MG3 OLE było prowadzone bez grupy kontrolnej;
- dane z części abstraktów konferencyjnych np. ab. konf Nowak 2025, ab. konf Beydoun 2025, ab. konf Ramchandren 2025 i Vicente 2025a dotyczą analizy post-hoc, co wpływa na ich wiarygodność;
- ograniczeniem wynikającym z metodyki badania Vivacity-MG3 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie chorych należy jednak podkreślić, iż analiza skuteczności opierała się również na wynikach skal ocenianych przez lekarzy a nie tylko wynikach skal, które w dużej części stanowią subiektywną ocenę objawów przez chorych. MG-ADL to skala wypełniana przez chorego, natomiast ilościowa QMG to skala oceniana przez lekarza; połączenie wyników obu skal zapewnia kompleksowy wgląd w ocenę funkcjonowania mięśni zarówno z perspektywy lekarza, jak i chorego [ab.konf Vicente 2025a];
- komparatorem w badaniu Vivacity-MG3 było PLC+SoC dlatego też porównanie z aktywnymi komparatorami przyjętymi w analizie przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną z komparatorem (badań typu „head to head”) polskie wytyczne HTA zalecają przeprowadzenie porównania pośredniego [AOTMiT 2019];
- nie odnaleziono opublikowanych w formie publikacji pełnotekstowej wyników badania Vibrance-mg dla populacji młodzieży. Badanie Vibrance-mg jest nadal w trakcie realizacji, a rekrutacja jest otwarta dla chorych w wieku od 2 do <18 r.ż. Przedstawiono w analizie dostępne dane dla chorych w wieku od 12. do <18 r.ż., zaprezentowane m.in. w ab. konf. Strober 2025. Dane te dotyczą jednak niewielkiej liczby chorych (N=7), przy czym wśród tych 7 chorych nie było chorych rasy białej.
- Badanie Vibrance-mg jest badaniem jednoramiennym. Nie odnaleziono badań w populacji poniżej 18 r.ż., w których przeprowadzono by porównawczą ocenę NIP+SoC względem zdefiniowanego komparatora tj. PLC+SoC. Wyniki uzyskane w tym badaniu dla grupy badanej są jednak spójne z tymi uzyskanymi z badania Vivacity-MG3, będącego badaniem dla dorosłych. Uzasadnia to uogólnienie wyników uzyskanych w populacji chorych dorosłych na populację dzieci. Wyniki badania Vivacity-MG3 mogą być zatem traktowane jako źródło wyników porównania NIP+SoC vs. SoC w populacji zarówno dzieci, jak i dorosłych.
- nie odnaleziono opublikowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria włączenia do analizy, dla NIP podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (NIP + SoC)

⁸ 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.

we wnioskowanej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, iż NIP został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2025 r. w krajach UE oraz USA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań komparatywnych porównujących NIP względem analizowanych komparatorów.
- W badaniu Vibrance-mg uczestniczyło siedmiu pacjentów AChR+ (100%), brak pacjentów MuSK+.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

•

•

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie uwzględnił w populacji AChR+ rytuksymabu jako komparatora. W piśmie do wnioskodawcy dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się z prośbą o uwzględnienia w analizach rytuksymabu jako komparatora. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca wskazał argumentację uzasadniającą, iż RTX nie powinien stanowić komparatora dla NIP w populacji chorych AChR+ (szczegóły w rozdz. 3.3 AWA).
- Brak porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa NIP z rozanoliksyzumabem. W trakcie prac analitycznych nad niniejszą AWA z dniem 1 lipca 2026 r. weszły w życie zmiany dotyczące listy leków refundowanych, w tym w zakresie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.157. Od 1 lipca w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatni wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab). Ze względu na fakt, iż zmiany zaszły w trakcie prac analitycznych, wnioskodawca nie uwzględnił rozanoliksyzumabu jako komparatora.
- Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa NIP w populacji pediatrycznej opierają się na jednym badaniu jednoramiennym, tj. Vibrance-mg, które jest nadal w trakcie realizacji, a dostępne wyniki nie zostały opublikowane w publikacjach pełnotekstowych i dotyczą niewielkiej liczby chorych (N=7), przy czym wśród tych 7 chorych nie było chorych rasy białej oraz MuSK+.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 10. Charakterystyka skali używanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie (AKL wnioskodawcy)

Skala	Opis
MG-ADL	Skala MG-ADL (ang. <i>Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale</i>) składa się z 8 domen, umożliwiających ocenę ciężkości objawów miastonii. Wyższe wyniki oznaczają cięższą postać choroby, a co za tym idzie większe trudności w wykonywaniu codziennych aktywności. Łączny wynik w skali MG-ADL mieści się w zakresie 0-24 punkty. Przyjmuje się, że 2-punktowa poprawa wyniku MG-ADL ma znaczenie kliniczne (Wolfe 1999, Muppidi 2011).
QMG	Skala QMG (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>) to ustandaryzowany i zwalidowany punktowy system oceny stanu zdrowia chorego z miastenią (Barnett 2012). Skala sprawdza 13 elementów, w tym zajęcie oczu i twarzy, połykanie, mowę, siłę kończyn i natężoną pojemność życiową (FVC). Punktacja dla każdej pozycji waha się od braku słabości (0) do poważnego osłabienia (3), przy ogólnym zakresie punktacji od 0 do 39. Im wyższy wynik QMG tym większe upośledzenie badanej funkcji. Szacuje się, że poprawa wyniku QMG o 2-3 punkty może wskazywać na klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia chorego (Barohn 1998). Zmiana o 2 punkty jest klinicznie istotna u chorych z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, natomiast zmiana o 3 punkty jest klinicznie istotna u chorych z cięższym przebiegiem choroby (Thomsen 2020, Barnett 2018).
MGC	Skala MGC (ang. <i>Myasthenia Gravis-Composite</i>) została zwalidowana (Burns 2010) i sprawdza 10 pozycji, przy czym poszczególne pozycje mają różną wagę. Ogólny wynik mieści się w zakresie od 0 do 50, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. Za klinicznie znaczącą zmianę uważa się zmianę o 3 punkty (Benatar 2012, Muppidi 2011, Burns 2010).

MG-QoL-15r	MG-QOL15r to krótka ankieta wypełniana przez uczestnika badania, która ma na celu ocenę niektórych aspektów jakości życia związanej z miastenią. Skala MG-QoL-15r została zaprojektowana w celu oceny perspektywy pacjenta w codziennej praktyce klinicznej lub w badaniu klinicznym. Skala MG-QoL-15r składa się z 15 elementów.
Neuro-QoL	Skala oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych (ang. <i>Neurological Quality of Life, Neuro-QoL</i>) to skala oceniająca i monitorująca fizyczne, psychiczne i społeczne skutki schorzeń neurologicznych u dorosłych i dzieci. Im niższy wynik oceny Neuro-QoL tym w lepszym stanie znajduje się chory (HM 2023).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja dorosłych

Brak badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nipokalimabu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu w leczeniu gMG.

W trakcie prac analitycznych zmienił się wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Od 1 lipca 2026 r. w programie lekowym B.157 w populacji dorosłych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, refundowany jest produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab; ROZ) w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. W związku z powyższym SoC nie jest właściwym komparatorem u pacjentów z MuSK+. Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących porównania NIP+SoC vs. PLC+ SoC (badanie RCT Vivacity-MG3). Wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

nipokalimab vs. efgartigimod (populacja AChR+)

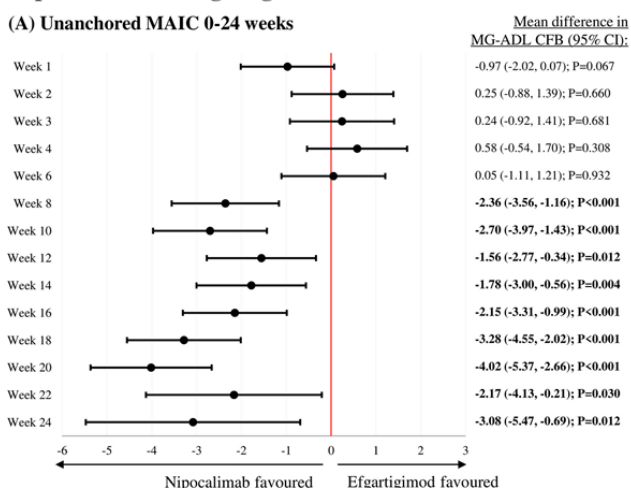
Opracowania wtórne

Wyniki analizy MAIC wskazują na IS i istotną klinicznie różnicę na korzyść NIP w porównaniu do EFG w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej od 8. (p<0,001) do 24. tygodnia (p=0,012). Istotną klinicznie różnicę wykazano w tygodniu 8. [MD=-2,36 (95%CI: -3,56; -1,16)], 10. [MD=-2,70 (95%CI: -3,97; -1,43)], 16. [MD=-2,15 (95%CI: -3,31; -0,99)], 18. [MD=-3,28 (95%CI: -4,55; -2,02)], 20. [MD=-4,02 (95%CI: -5,37; -2,66)], 22. [MD=-2,17 (95%CI: -4,13; -0,21)], 24. [MD=-3,08 (95%CI: -5,47; -0,69)]. W porównaniu metodą Buchera wykazano IS i istotną klinicznie różnicę na korzyść NIP w porównaniu do EFG w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu [MD=-2,89 (95%CI: -5,67; -0,12) p=0,041] (Jacob 2026).

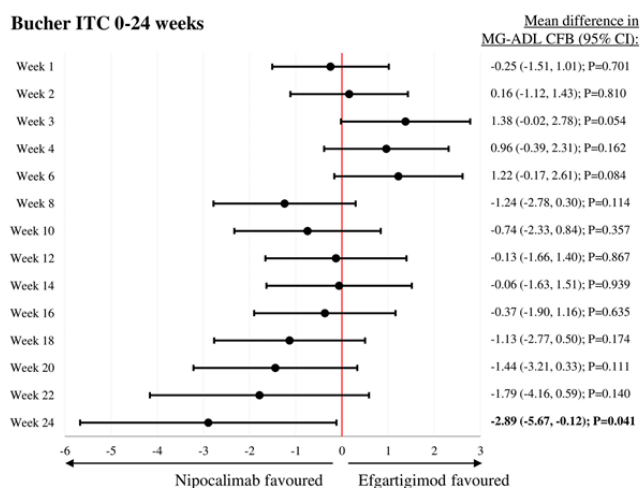
Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 243-244).

Nipocalimab vs. Efgartigimod

(A) Unanchored MAIC 0-24 weeks



Bucher ITC 0-24 weeks



Rysunek 1. Wyniki porównania pośredniego NIP vs. EFG w zakresie zmiany wyników w skali MG-ADL w porównaniu do wartości wyjściowej. Niezakotwiczona analiza MAIC (wykres po lewej) oraz analiza metodą Buchera (wykres po prawej) (Jacob 2026)

Wykaz skrótów: CFB, zmiana od wartości wyjściowej (ang. *changes from the baseline*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego w miasteni (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*).

Wyniki porównania pośredniego - dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

1	2	3
4	5	6
7	8	9

Wyniki porównania pośredniego - dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

Category	Sub-category	Value
Category 1	Sub-category 1	Value 1
Category 1	Sub-category 2	Value 2
Category 1	Sub-category 3	Value 3

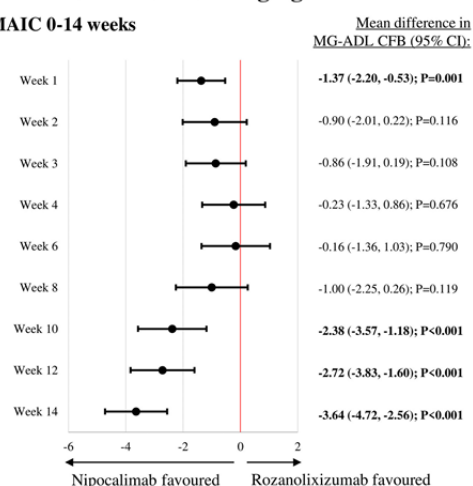
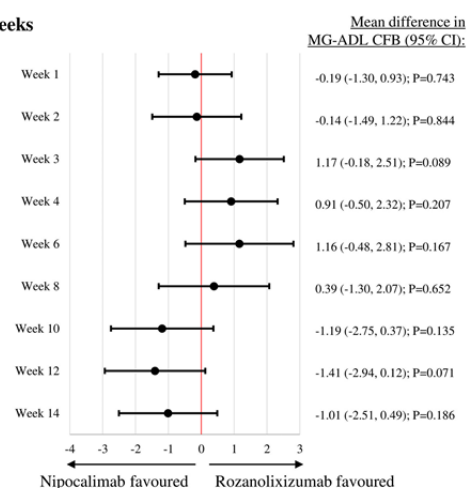
[illegible]

Biorąc pod uwagę fakt, iż w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie rozanoliksyzumabu i rytuksymabu jako komparatora, poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności NIP vs. ROZ oraz NIP vs. RTX na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy oraz danych udostępnionych przez wnioskodawcę.

nipokalimab vs. rozanoliksyzumab (populacja AChR+ Musk+)Opracowania wtórne

Rozanoliksyzumab 7mg/kg

Wyniki analizy MAIC wskazują na IS różnicę na korzyść NIP w porównaniu do ROZ w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej w 1. (p=0.001) oraz 10, 12 i 14. tygodniu obserwacji (p<0.001). Istotną statystycznie różnicę wykazano w 10. [MD=-2,38 (95%CI: -3,57; -1,18)], 12. [MD=-2,72 (95%CI: -3,83; -1,60)] i 14. [MD=-3,64 (95%CI: -4,72; -2,56)] tygodniu obserwacji. W porównaniu metodą Buchera nie wykazano istotnej różnicy w zakresie średniej redukcji wyniku w skali MG-ADL względem wartości wyjściowej do 14. tygodnia obserwacji (Jacob 2026).

Nipocalimab vs. Rozanolixizumab 7 mg/kg**(A) Unanchored MAIC 0-14 weeks****Bucher ITC 0-14 weeks**

Rysunek 2. Wyniki porównania pośredniego NIP vs. ROZ (7mg/kg) w zakresie zmiany wyników w skali MG-ADL w porównaniu do wartości wyjściowej. Niezakotwiczona analiza MAIC (wykres po lewej) oraz analiza metodą Buchera (wykres po prawej) (Jacob 2026)

Wykaz skrótów: CFB, zmiana od wartości wyjściowej (ang. *changes from the baseline*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego w miasthenii (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*); NIP, nipokalimab; ROZ, rozanoliksyzumab.

Wyniki porównania pośredniego - dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

15

16

nipokalimab vs. rytuksymab (populacja AChR+ Musk+)

Wyniki porównania pośredniego - dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

--

17

Populacja pediatryczna

Wyniki badania jednoramiennego Vibrance-mg

Klinicznie istotną redukcję wyniku MG-ADL i QMG względem wartości początkowych zaobserwowano w 4. tygodniu badania i utrzymywała się do 24. tygodnia obserwacji. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 124-129).

Tabela 18. Skuteczność eksperymentalna – badanie Vibrance-mg

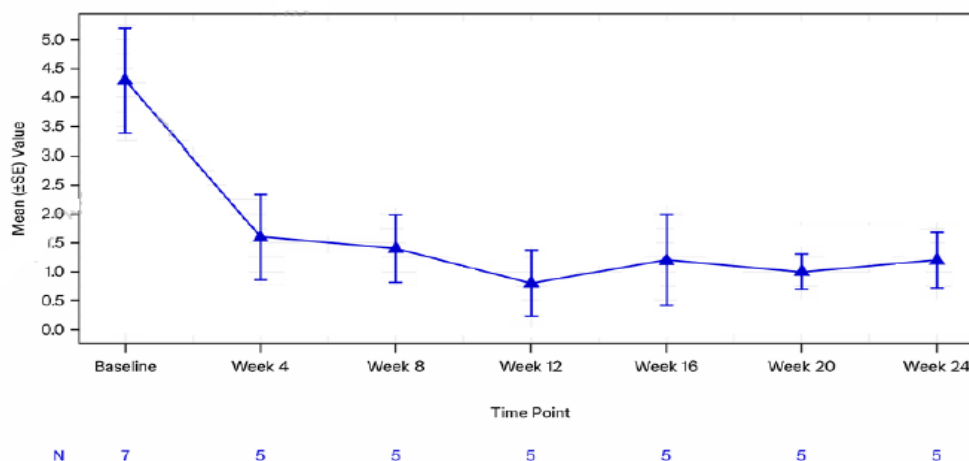
Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	NIP + SoC		IS^
			Średnia (SE)/ n (%)	N	
Strober 2025	Zmiana całkowitego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowych [%]	24 tyg.	-68,98 (7,56)	5*	Tak
Strober 2025	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowej	24 tyg.	-2,40 (0,19)	5**	b.d.
EMA 2025			-2,57 (0,54)^	7	
Strober 2025	Minimalna ekspresja objawów (wynik MG-ADL 0 lub 1)		4 (80,0%)	5**	-
Strober 2025	Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych		-3,80 (2,68)	5**	b/d
EMA 2025			-4.93 (3,81)	7	

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

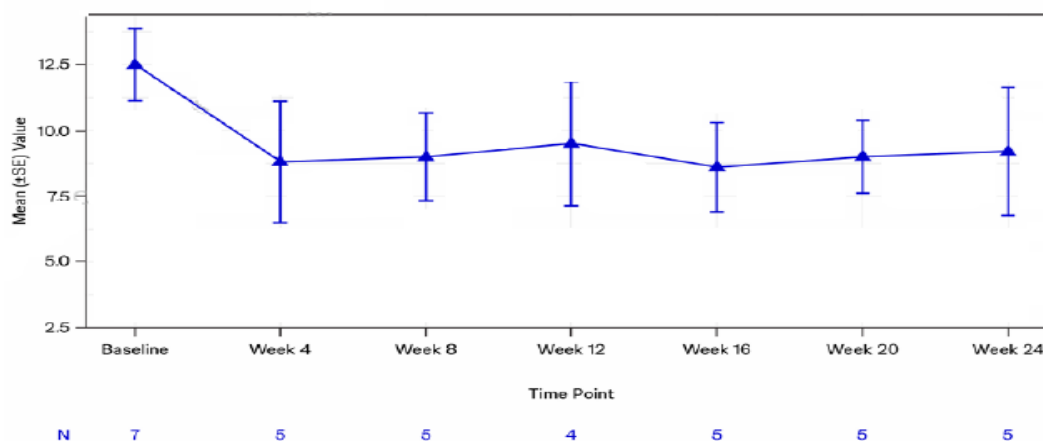
**Liczba chorych dla których dostępne były dane w 24. tyg. [5 z 7 chorych ukończyło 24.-tygodniową fazę aktywnego leczenia w momencie zakończenia gromadzenia danych]

[^]Według oceny autorów badania zmiana względem wartości początkowej była istotna klinicznie

Wykaz skrótów: IS, istotność statystyczna; MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego w miasthenii (ang. Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale); NIP, nipokalimab; n, liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; N, całkowita liczba chorych; SE, błąd standardowy (ang. *standard error*); SoC, terapia standardowa (ang. *Standard of Care*).



Rysunek 3. Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości początkowych (Strober 2025)



Rysunek 4. Zmiana całkowitego wyniku QMG względem wartości początkowych (Strober 2025)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa w populacji dorosłych przedstawiono na podstawie wyników badania RCT Vivacity-MG3, badania Vivacity-MG3 OLE będącego fazą przedłużoną badania Vivacity-MG, porównania pośredniego (dane nieopublikowane, opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę). Analizę bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej przedstawiono na podstawie wyników badania jednoramiennego Vibrance-mg.

Populacja dorosłych

Wyniki bezpieczeństwa Vivacity-MG3

Nie stwierdzono IS różnic między ramionami badania w zakresie TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem oraz zakażenia ogółem. Nie odnotowano IS różnicy między ramionami badania pod względem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, zakażeń oraz zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia lub zakażeń wymagających dożylnego podania środków przeciw infekcyjnych lub interwencji chirurgicznej bądź inwazyjnej (Antozzi 2025).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 130-141).

Tabela 19. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie Vivacity-MG3 (Antozzi 2025)

Punkty końcowe	Okres obserwacji	NIP+SoC		PLC+SoC		OR [95% CI]	RD [95% CI]	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
TEAEs ogółem	24 tyg.	82 (83,7)	98	82 (83,7)	98	1,00 [0,47;2,13]	0,00 [-0,10;0,10]	NIE
TEAEs związane z leczeniem*		28 (28,6)		28 (28,6)		1,00 [0,54;1,86]	0,00 [-0,13;0,13]	
Ciężkie TEAEs ogółem		9 (9,2)		14 (14,3)		0,61 [0,25;1,48]	-0,05 [-0,14;0,04]	
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem		1 (1,0)		1 (1,0)		1,00 [0,06;16,22]	0,00 [-0,03;0,03]	
Zakażenia ogółem		42 (42,9)		42 (42,9)		1,00 [0,57;1,76]	0,00 [-0,14;0,14]	
Zdarzenie prowadzące do trwałego przerwania stosowania leku badanego		5 (5,1)**		7 (7,1)***		0,70 (0,21; 2,28)	-0,02 (-0,09; 0,05)	
Zakażenie lub zarażenie o ciężkim stopniu nasilenia wymagające inwazyjnego leczenia		3 (3,1)		4 (4,1)		0,74 (0,16; 3,41)	-0,01 (-0,06; 0,04)	
Reakcje związane z infuzją		10 (10,2)		11 (11,2)		0,90 (0,36; 2,22)	-0,01 (-0,10; 0,08)	

Uwagi z AKL wnioskodawcy: *Ocena badacza

Wyznaczniki skróty: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); IS, istotność statystyczna; n, liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; N, całkowita liczba chorych; NIP, nipokalimab; OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; SoC, terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); TEAEs, zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Wyniki bezpieczeństwa Vivacity-MG3 OLE

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), występowały odpowiednio u około 90%, 42% i 29% pacjentów (Katzberg 2025)

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 142-144).

Tabela 20. Długoterminowe bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie Vivacity-MG3 OLE (Katzberg 2025)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	NIP+SoC → NIP + SoC	
			n (%)	N
AEs*	Katzberg 2025	72 tyg.	79 (89,8)	88
TrAEs**			37 (42,0)	
SAEs			25 (28,4)	
SAEs związane z leczeniem			2 (2,3)	

Uwagi z AKL wnioskodawcy: *AE jest oceniane przez badacza jako związane z badanym lekiem. **Powiązane SAE w fazie OLE to zakażenie wirusem Epsteina-Barra, zapalenie płuc.

Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); n, liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; N, całkowita liczba chorych; NIP, nikopalimab; SAEs, poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); SoC, terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); TrAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related Adverse Events*).

Porównanie pośrednie - dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)

[illegible]

Populacja pediatryczna

Wyniki badania jednoramiennego Vibrance-mg

TEAEs ogółem odnotowano u pięciu pacjentów pediatrycznych uczestniczących w badaniu (71,4%), natomiast TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u dwóch pacjentów (28,6%).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 145-147).

Tabela 22. Bezpieczeństwo eksperymentalne – badanie Vibrance-mg (Strober 2025)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NIP+SoC	
		n (%)	N
TEAEs ogółem	18,37 tyg.*	5 (71,4)	7
TEAEs związane z leczeniem		2 (28,6)	
TEAE prowadzące do zgonu		0 (0)	
Ciężkie TEAE		0 (0)	
TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia badanego		0 (0)	
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanego		0 (0)	
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu		0 (0)	

Uwagi z AKL wnioskodawcy: *średni okres obserwacji

Wykaz skrótów: n, liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; N, całkowita liczba chorych; NIP, nipokalimab; OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); SoC, terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); TEAEs, zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

4.2.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przygotował dodatkową analizę bezpieczeństwa NIP na podstawie przeszukania baz EudraVigilance, FAERS oraz VigiAccess, wykonanego w dniach 03-04.05.2026 r. Przedstawiono również ocenę bezpieczeństwa przygotowaną na podstawie ChPL Imaavy i dokumentu FDA 2025.

Ocena bezpieczeństwa zawarta w dokumencie FDA 2025 wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Imaavy są zgodne z opisanymi szczegółowo w ChPL i obejmują zakażenia, reakcje nadwrażliwości oraz reakcje związane z infuzją.

W bazie EudraVigilance, prowadzonej przez EMA, na dzień 03.05.2026 zidentyfikowano największą ilość zgłoszeń dotyczyła zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=9), zaburzeń układu nerwowego (n=8) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n=5). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 174).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazie. Na dzień 28.06.2026 zidentyfikowano 33 zgłoszenia. Największa ilość zgłoszeń dotyczyła zaburzeń układu nerwowego (n=11), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n=9) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=7).

W systemie FAERS na dzień 04.05.2026 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u osób stosujących NIP były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=42), zaburzenia układu nerwowego (n=19) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=18). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 174).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 30.06.2026 r.: zidentyfikowano 226 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Imaavy. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=85), zakażenia i zarażenia (n=58) oraz zaburzenia układu nerwowego (n=51).

W bazie VigiAccess do 04.05.2026 r. najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=69), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=42) oraz zaburzenia układu nerwowego (n=40). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 174).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 30.06.2026 r.: zidentyfikowano 162 zgłoszenia dotyczących produktu leczniczego Imaavy. Najczęściej zgłaszanymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=61), urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe (n=33) oraz zaburzenia układu nerwowego (n=31).

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił wyników ogólnych zgłoszeń dla wyszukiwania w bazach EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji, tj. produktu leczniczego Imaavy (NIP, nipokalimab) jest efgartigimod alfa (EFG) i rawulizumab (RAW) stosowane jako terapia dodana do leczenia standardowego (Soc) oraz wyłącznie SoC.

Populacja docelowa

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Dodatkowo, z uwagi na znaczący aspekt użyteczności wśród opiekunów chorych, w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni (okres modelowania: 47,54 lat).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Do wykonania modelu wykorzystano program ES Excel.

-
-
-
-
-
-
-

[REDACTED]

[REDACTED]

5

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące opisu modelu znajdują się w rozdz. 5 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna

).

Szczegóły dotyczące rozkładu wartości MG-ADL przedstawiono w rozdz. 5.2.2 AE wnioskodawcy.

Jakość życia i użyteczność w modelu

W analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania VIVACITY. Dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności przedstawione w badaniach: *Dewilde 2023a* oraz *Dewilde 2023b*. W przypadku zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia pacjenta. Poniżej przedstawiono wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie badania VIVACITY.

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Użyteczność	
	AChR+ lub MuSK+	AChR+

Wykaz skrótów: **MG-ADL**, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*).
Źródło: badanie VIVACITY.

Dane dotyczące obniżki użyteczności oraz czasu trwania zdarzeń związanych ze stanem *Crisis/exacerbation* zostały oparte na podstawie analizy wyników z raportu Vyvgart® CDA-AMC oraz NICE 4008.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 7 AE wnioskodawcy. Natomiast szczegóły dotyczące jakości życia i użyteczności przedstawiono w rozdz. 5.3 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty zależne od stanu zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe, według wnioskodawcy stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Obecnie lek Imaavy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania NIP w ramach istniejącego programu lekowego „B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, do poziomu odpłatności 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Tabela 24. Uwzględniona w analizie cena NIP

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
roztwór do infuzji, 300 mg, 185 mg/ml, 1 fiol. 1,62 ml	Bez RSS						
	Z RSS						
roztwór do infuzji, 1 200 mg, 185 mg/ml, 1 fiol. 6,5 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

Wykaz skrótów: CHB, cena hurtowa brutto; CHN, cena hurtowa netto; CZN, cena zbytu netto; WLF, wysokość limitu finansowania; WDŚ, wysokość limitu finansowania.

Tabela 25. Średni koszt komparatorów za mg (perspektywa NFZ) oraz dawkowanie

Substancja		Koszt za 1 mg (PLN)
efgartigimod alfa		73,99
rawulizumab		48,53
SoC	bromek pirydostygminy	0,013
	prednizolon	0,085
	azatiopryna	0,011
	metotreksat	3,001
	takrolimus	5,313
	cyklofosfamid	0,036
	cyklosporyna	0,054
	mykofenolan mofetylu	0,003

Wykaz skrótów: SoC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

Szczegóły dotyczące cen leków przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 6.1.1.2).

Dawkowanie

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL. Zalecana dawka w populacji docelowej wynosi:

- NIP:
 - 30 mg/kg mc dla pojedynczej dawki inicjującej;
 - 15 mg/kg mc ciała dla dawki podtrzymującej, podawanej co 2 tyg. (pierwsza dawka podtrzymująca 2 tyg. Po dawce początkowej);
- EFG:
 - 10 mg/kg mc podawana raz w tygodniu w cyklach 4-tygodniowych. Odstęp pomiędzy cyklami jest zależny od oceny klinicznej;
- RAW:
 - 2400, 2700 lub 3000 mg w zależności od masy ciała (dawka nasycająca);
 - 3000, 3300, 3600 mg (dawka podtrzymująca) podawana co 8 tygodni (po dwóch tyg. od dawki podtrzymującej).

Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania

Założono, że podanie wnioskowanego leku stosowanego dożylnie wiąże się z koniecznością odbycia *hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu* w dniu podania leku. Natomiast koszt podania komparatorów określono na podstawie wyceny świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Koszt wartości punktowej obliczono na podstawie Informatora o umowach NFZ.

Średni koszt podania leków w PL B.157 wynosi: 885,83 PLN (hospitalizacja) oraz 196,85 PLN (przyjęcie w trybie ambulatoryjnym).

Koszt diagnostyki i monitorowania przyjęto na podstawie Zarządzenia programu lekowego oraz Informatora o umowach NFZ.

Szczegóły dotyczące kosztów przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

Koszty podania leków (zarówno NIP jak i komparatorów) określono na podstawie nieaktualnego na dzień złożenia wniosku (tj. 24.02.2026) Zarządzenia nr 93/2025/DGL, z dnia 28 listopada 2025 r. Aktualnym na dzień złożenia wniosku było Zarządzenie nr 17/2026/DGL, z dnia 9 lutego 2026 r.

Koszt wartości punktowej obliczony na podstawie Informatora o umowach NFZ przyjęto w analizie w wysokości: 1,82 PLN, natomiast od 2025 roku średni koszt wartości punktowej w danym świadczeniu wynosi 1,87 PLN.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: NIP+SoC vs EFG+SoC, NIP+SoC vs RAW+SoC

Parametr	NIP+SoC	EFG+SoC	RAW+SoC
Z RSS			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN Imaavy za opak. 300 mg [PLN]			
Progowa CZN Imaavy za opak. 1200 mg [PLN]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]		72 778 551,41	56 170 577,14
Progowa CZN Imaavy za opak. 300 mg [PLN]			
Progowa CZN Imaavy za opak. 1200 mg [PLN]			

Wykaz skrótów: CUR, współczynniki kosztów-użyteczności; CZN, cena zbytu netto; EFG, efgartigimod alfa; NIP, nipokalimab, RAW, rawulizumab; SoC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

^aobliczenia wnioskodawcy uzyskane z modelu ekonomicznego (wnioskodawca nie przedstawił wyników w AE)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy NIP+SoC względem EFG+SoC w wariancie z RSS natomiast w wariancie bez RSS oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok 72,8 mln PLN/QALY.

Stosowanie NIP+SoC w miejsce RAW+SoC jest efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł ok. PLN/QALY oraz 56,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Wartości ICUR opisane wyżej znajdują się powyżej progu opłacalności⁹ o którym mowa w ustawie o refundacji.

⁹ 244 821 PLN/QALY

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: NIP+SoC vs SoC

Parametr	NIP+SoC	SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
Progowa CZN Imaavy za opak. 300 mg [PLN]		
Progowa CZN Imaavy za opak. 1200 mg [PLN]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		12 204 138,84
Progowa CZN Imaavy za opak. 300 mg [PLN]		
Progowa CZN Imaavy za opak. 1200 mg [PLN]		

Wykaz skrótów: CUR, współczynniki kosztów-żyteczności; CZN, cena zbytu netto; RAW, rawulizumab; SoC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

Stosowanie NIP+SoC w miejsce SoC jest efektywniejsze niż SoC, co przejawiają efekty zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł PLN/QALY oraz 12,1 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności¹⁰ o którym mowa w ustawie o refundacji.

Szczegóły analizy podstawowej oraz wyniki dla perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdz. 8.1 AE wnioskodawcy.

Analiza kosztów i konsekwencji

Wnioskodawca przedstawił podsumowanie kosztów i konsekwencji w tab. 46-49 w AE wnioskodawcy (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem odnalezienia randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu **w populacji dorosłej**, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca na podstawie analizy CUR wyznaczył cenę zbytu netto NIP, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej o najkorzystniejszej efektywności kosztowej.

Cenę zbytu netto przedstawiono dla porównania NIP+SoC vs. jako technologii dotychczas refundowanej o najkorzystniejszej efektywności kosztowej wśród komparatorów.

NIP+SoC vs.

Według wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Imaavy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (wynikająca z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji) wynosi:

- opak. 300 mg: PLN;
- opak. 1200 mg: PLN.

¹⁰ 244 821 PLN/QALY

Szczegóły dotyczące ceny progowej oraz wyniki dla perspektywy wspólnej znajdują się w rozdz. 8.2 AE wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca błędnie oszacował cenę zbytu netto, przyjmując założenie, że została ona wyznaczona na poziomie zapewniającym, iż współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) dla ocenianej technologii nie przekracza wartości CUR dla technologii dotychczas refundowanej o najkorzystniejszej efektywności kosztowej. Zgodnie z przyjętą metodologią porównanie powinno uwzględniać wyłącznie koszty leku, jego podania oraz diagnostyki i monitorowania.



- [redacted]
- [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów obarczonych największą niepewnością i mających największy wpływ na wyniki, uwzględniając analizę wartości skrajnych (EVA, ang. *extreme value analysis*). Dodatkowo wykonano analizę scenariuszy, testując alternatywne założenia dotyczące wyników zdrowotnych i kosztów lub testując przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Szczegółowy opis parametrów użytych w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz wariantów testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

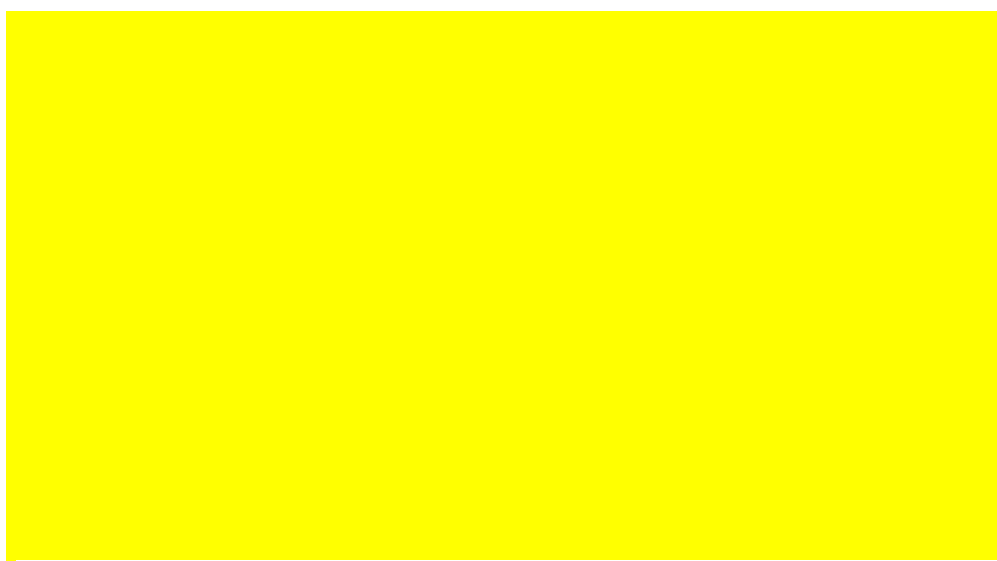
Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania NIP z komparatorami mają:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej (probabilistycznej) analizy wrażliwości.



Szczegóły dotyczące wyników analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9 i 10 AE wnioskodawcy.

Komentarz Analityków Agencji:

Prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią (z uwzględnieniem RSS) w porównaniu z EFG jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 85%¹¹, natomiast prawdopodobieństwo, że NIP jest technologią dominującą wynosi 53%¹¹.

Prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią (z uwzględnieniem RSS) w porównaniu z RAW jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 0%¹¹.

Prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią (z uwzględnieniem RSS) w porównaniu z SoC jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 0%¹¹.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca prawidłowo porównał wnioskowaną technologię z EFG i RAW. W opinii analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Uzasadnienie Agencji dotyczące uwzględnienia rytuksymabu jako komparatora oraz argumentację wnioskodawcy opisano w rozdz. 3.3 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Analizę przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji (CCA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dokonano dyskontowania kosztów, przyjmując stopę dyskontową zgodną z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania VIVACITY. W analizie podstawowej nie wykorzystano danych zidentyfikowanych na podstawie przeprowadzonego przeglądu.

¹¹ Oszacowania własne Agencji na podstawie wyników analizy probabilistycznej wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych. Wnioskodawca nie wskazał precyzyjnego źródła, w której byłaby możliwość weryfikacji użytych w analizach użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy m.in. (AE s. 130):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
- Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania VIVACITY związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.
- Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach wnioskowanego programu lekowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach Programu lekowego B.157 dla chorych leczonych lekiem rawulizumab przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i rawulizumabem.
- Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.

- Wnioskodawca pomimo wezwania w wymaganiach minimalnych nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora w populacji dorosłych AChR+;
- Źródło wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej nie zostało dokładnie dookreślone, w związku z czym nie ma możliwości ich weryfikacji;
- Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie Informatora o umowach NFZ za 2024 rok;
- Koszty podania leków (zarówno NIP jak i komparatorów) określono na podstawie nieaktualnego na dzień złożenia wniosku (tj. 24.02.2026) Zarządzenia nr 93/2025/DGL, z dnia 28 listopada 2025 r. Aktualnym na dzień złożenia wniosku było Zarządzenie nr 17/2026/DGL, z dnia 9 lutego 2026 r., w którym wycena niektórych świadczeń była wyższa.

Walidacja modeli

Walidacja wewnętrzna

[Redacted content]

[Redacted content]

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej

interwencji. Z tego powodu w ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji poglądowo przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem obowiązujących RSS dla produktów leczniczych Vyvgart oraz Ultomiris.

1.

1.

2.

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS dla komparatorów

Parametr	NIP+SoC	EFG+SoC	RAW+SoC
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

•

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na podstawie badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowiskach ekspertów klinicznych dostępnych publicznie w raportach refundacyjnych.

Udziały w rynku

Szacowanie udziałów poszczególnych terapii w rynku oparto o liczebność populacji w poszczególnych wariantach terapii zgodnie ze schematem możliwych ścieżek kwalifikacji chorych do terapii w ramach Programu lekowego B.157 oraz o udziały obliczone na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ za 2025 rok.

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania nipokalimabu ze środków publicznych. W obliczeniach założono, że w populacji pacjentów z przeciwciałami anty-AChR

W przypadku pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK założono, że

W scenariuszu nowym założono, że nipokalimab będzie przejmował udziały w populacji z przeciwciałami anty-AChR od SoC, rawulizumabu oraz efgartigimodu na poziomie

, natomiast w populacji z przeciwciałami anty-MuSK od SoC na poziomie

Uwzględnione koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia paliatywnego; koszty zależne od stanu zdrowia; koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 2.5.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca wskazał, że populacja pediatryczna stanowi 2,34% wszystkich chorych, przy czym nie oszacował liczebności populacji pediatrycznej w ramach populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	7 388 979	24 510 295		

Źródło: arkusz obliczeniowy BIA wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Imaavy w wariantcie podstawowym spowoduje wydatków NFZ o ok. refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 7,39 mln PLN w I roku i o ok. 24,51 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy wpływu na budżet z podziałem na populację pediatryczną i dorosłych, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]**

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny		
maksymalny		
bez RSS		
minimalny	5 574 119	18 487 470
maksymalny	9 075 569	30 110 796

Źródło: arkusz obliczeniowy BIA wnioskodawcy

W wariancie minimalnym analizy wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. w I roku i ok. w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 5,57 mln PLN w I roku i ok. mln 18,49 PLN w II roku analizy.

Natomiast w wariancie maksymalnym analizy wydatki inkrementalne w wariancie z RSS oszacowano na ok. w I roku i ok. w II roku analizy, natomiast w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wyniosą ok. 9,08 mln PLN w I roku i ok. 30,11 mln PLN w II roku analizy.

Analiza wrażliwości

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3 BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w dwóch wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 33. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości w porównaniu do wariantu podstawowego z perspektywy NFZ [PLN]

Parametr	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty sumaryczne	7 388 979	24 510 295		
Analiza wrażliwości				

Parametr	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowisk ekspertów klinicznych dostępnych publicznie w raportach refundacyjnych. Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy wpływu na budżet z podziałem na populację pediatryczną i dorosłych, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali większą liczebność populacji docelowej. (patrz 6.3.1 ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że NIP będzie przejmował udziały rynkowe w populacji z przeciwciałami anti-AChR od SoC, RAW oraz EFG natomiast w populacji z przeciwciałami anti-MuSK od SoC. W opinii analityków Agencji, obok EFG, RAW i SoC, zasadnym jest uwzględnienie RTX jako komparatora, od którego NIP mógłby przejmować udziały rynkowe w populacji z przeciwciałami anti-AChR.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca prawidłowo przeprowadził oszacowania wnioskowanej technologii względem EFG, RAW i SoC. W opinii analityków Agencji, obok EFG i RAW, zasadnym jest uwzględnienie RTX jako komparatora w populacji pacjentów z przeciwciałami anti-AChR. Argumentacja wnioskodawcy w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Imaavy nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy m.in. (BIA s. 70):

- Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowiska ekspertów klinicznych dostępnych publicznie w raportach refundacyjnych.*
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach oddzielnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1 BIA.*
- Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.*
- Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.*

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, analitycy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy wpływu na budżet z podziałem na populację pediatryczną i dorosłych, pomimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych.
- Niepewność dotycząca oszacowań populacji docelowej – eksperci kliniczni udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazali większą liczebność populacji docelowej niż wnioskodawca w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Według opinii prof. Kostery-Pruszczyk, po objęciu wnioskowanej technologii refundacją byłaby ona stosowana u około 5% dorosłych pacjentów z miastenią seropozytywną oraz sporadycznie u pacjentów z MuSK-MG (grupa ta jest w większości skutecznie leczona rytuksymabem). Z kolei KW (prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal) szacuje liczbę dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii na około 150 osób. W populacji młodzieży prof. Kostera-Pruszczyk wskazuje, że technologia byłaby stosowana u około 5–10% dzieci z miastenią seropozytywną przy proponowanych kryteriach refundacyjnych. W przypadku ich złagodzenia (np. rezygnacji z wymogu stosowania dwóch leków immunosupresyjnych przez co najmniej 18 miesięcy), odsetek ten mógłby wzrosnąć do około 20–30%. Natomiast według KW odsetek dzieci kwalifikujących się do leczenia wynosi 6 osób.
- Nieuwzględnienie jednego z leków dostępnych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przeciwciałami anty-AChR. Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przedstawił oszacowania kosztów jedynie dla dwóch z trzech terapii aktualnie refundowanych w programie lekowym, pomijając rytuksymab. Wytyczne praktyki klinicznej (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu we wnioskowanej populacji.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji



Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty sumaryczne wariantu podstawowego oszacowanego przez wnioskodawcę	7 388 979	24 510 295	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

KW w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal wskazała na zasadność wydłużenia interwału oceny pacjenta do 6 miesięcy w przypadku monitorowania leczenia i programu (zgodnie z zapisami programu lekowego ocena skuteczności leczenia co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy).

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM zgłosiła uwagi do kryteriów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych. W populacji pediatrycznej, szczególnie zagrożonej działaniami niepożądanymi kortykosteroidów w wysokich dawkach (zahamowanie wzrostu, zaburzenia hormonalne i metaboliczne, osteoporoza i brak możliwości osiągnięcia prawidłowej docelowej masy kostnej, otyłość i wiele innych), uzasadnione medycznie jest pominięcie konieczności kolejnych dwóch leków immunosupresyjnych przez łącznie 12+6 miesięcy w razie niepowodzenia standardowej terapii i pozostawienie w miastemii seropozytywnej kryterium 1.4.2a, bez konieczności 1.4.2.b¹².

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla subpopulacji pacjentów z MuSK+ do leczenia NIP będą włączani pacjenci z nieskutecznością stosowania rytuksymabu lub z przeciwwskazaniami do terapii rytuksymabem. W opinii NFZ ws. włączenia leku Imaavy 300 mg do programu lekowego B.157 (opinia z dnia 06.03.2026) wskazano, iż zgodnie z danymi zawartymi w systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) od początku dostępności programu B.157 żaden pacjent z obecnością przeciwciał anty-MuSK leczony rytuksymabem nie zakończył leczenia z przyczyną nieskuteczności terapii.

Tabela 36. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
2. Monitorowanie leczenia 2.4. 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. 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.	<u>Zwiększone stężenie lipidów w osoczu</u> Zwiększone stężenie lipidów w osoczu jest bardzo częste podczas leczenia produktem Imaavy, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych pacjentów w każdym wieku (patrz punkt 4.8). Dlatego też stężenie lipidów w osoczu należy oznaczyć około 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W przypadku nastolatków (w wieku od 12 do <18 lat) oraz pacjentów o dużej masie ciała/BMI (np. ≥ 125 kg lub BMI >35 kg/m² pc.), należy rozważyć częstsze okresowe kontrole. Ocena konieczności kontynuowania leczenia produktem Imaavy powinna uwzględniać potencjalny negatywny wpływ na długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe, biorąc pod uwagę również inne czynniki ryzyka, oraz porównać go z oczekiwanymi korzyściami wynikającymi z leczenia gMG. Należy rozważyć dalszą kontrolę stężenia lipidów w osoczu oraz alternatywne opcje leczenia	W zapisach PL nie doprecyzowano, kiedy należy wykonać wymienione badania, tj. czy należy je wykonać przed pierwszym podaniem nipokalimabu, czy każdorazowo przed podaniem nipokalimabu (co 2 tygodnie). W ChPL wskazano, że stężenie lipidów w osoczu należy oznaczyć około 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Zaznaczono również, że w przypadku nastolatków i pacjentów o dużej masie ciała/BMI, należy rozważyć częstsze kontrole. Zapisy PL nie odnoszą się do częstości wykonywania lipidogramu.

¹² 1.4.2 pacjenci objawowi pomimo leczenia miastemii, w tym w historii interwencji farmakologicznych odnotowano niewystarczającą skuteczność lub zdefiniowane w ChPL nietolerancję lub przeciwwskazania dla następujących schematów:

a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu;
 b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imaavy (nipokalimab) we wskazaniu leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Imaavy, nipokalimab. Zidentyfikowano rekomendację G-BA mówiącą o braku dodatkowej korzyści klinicznej nipokalimabu względem właściwych terapii porównawczych w żadnej z analizowanych populacji (G-BA 2026). Odnaleziono również informacje o trwającej ocenie NICE.

W negatywnej rekomendacji (CDA-AMC 2026) zwraca się głównie uwagę na niepewność wartości klinicznej nipokalimabu, wynikającą z niskiego poziomu dowodów naukowych, braku poprawy o istotnym znaczeniu klinicznym oraz braku wiarygodnych porównań z dostępnymi komparatorami. Podkreślono również ograniczoną dostępność danych dla wybranych grup pacjentów (młodzież, pacjenci z przeciwciałami anti-MuSK) oraz fakt, że lek nie odpowiada w wystarczającym stopniu na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z gMG ani nie rozwiązuje problemów związanych z dostępem do leczenia. G-BA zwraca uwagę przede wszystkim na brak odpowiednich danych porównawczych, w szczególności brak RCT względem właściwych komparatorów, co uniemożliwia ocenę dodatkowej korzyści klinicznej nipokalimabu. Podkreślono również istotne braki metodologiczne i danych (w tym bardzo ograniczone dane dla młodzieży oraz brak możliwości wiarygodnego przeniesienia wyników z populacji dorosłych), w związku z czym uznano, że dodatkowa korzyść kliniczna leku nie została wykazana.

Ocenianą populacją w rekomendacjach (CDA-AMC 2026, G-BA 2026) byli pacjenci, u których objawy utrzymują się mimo standardowego leczenia (inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi). Kryteria kwalifikacji nie obejmowały szczegółowych wymogów dotyczących czasu stosowania leczenia, nieskuteczności określonej liczby kolejnych leków immunosupresyjnych ani wcześniejszego zastosowania rytuksymabu u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK. W związku z tym oceniane populacje były szersze niż populacja w proponowanym programie lekowym.

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

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Imaavy (nipokalimab) w leczeniu gMG

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2026 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Nipokalimab (Imaavy) jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, którzy mają dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK.	Rekomendacja negatywna CDA-AMC nie rekomenduje, aby lek Imaavy był refundowany jako terapia dodana do standardowego leczenia gMG u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK. Wskazanie i wniosek o refundację: Nipokalimab (Imaavy) został zatwierdzony przez <i>Health Canada</i> jako terapia dodana do standardowego leczenia u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z gMG, którzy mają dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK. Wnioskodawca ubiega się o refundację nipokalimabu jako terapii uzupełniającej u dorosłych (≥ 18 lat) i młodzieży (12 do <18 lat) z gMG, u których objawy utrzymują się pomimo

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		odpowiedniego leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi. Odpowiednie terapie porównawcze według CDA-AMC: Populacja dorosłych: rytuksymab, efgartigimod alfa, rawulizumab, zilukoplan, rozanoliksizumab. Populacja pediatryczna: immunoglobulina dożylna (IVIg), plazmaferaza, rytuksymab. Niepewna wartość kliniczna - brak wystarczających dowodów naukowych, że nipokalimab ma co najmniej porównywalną skuteczność w stosunku do dostępnych terapii; - obserwowana poprawa (MG-ADL, QMG) nie osiągnęła minimalnie istotnej różnicy klinicznej. Niska jakość dowodów naukowych i ograniczenia danych - ograniczona liczba badań (tylko jedno RCT w populacji dorosłych); - mała liczebność badania w populacji młodzieży (N=8, bez grupy porównawczej); - duża niepewność wyników, szczególnie w podgrupie pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK. Brak bezpośrednich porównań z terapiami standardowymi - brak badań typu <i>head-to-head</i>; - analiza pośrednia obarczona istotnymi ograniczeniami metodologicznymi; - pominięcie istotnego komparatora (rytuksymab). Znaczące ograniczenia - brak danych dla części populacji (np. młodzież, pacjenci z przeciwciałami anty-MuSK); - niewystarczające dane do oceny przewagi nad istniejącymi opcjami. Brak jednoznacznych klinicznie istotnych korzyści - niepewna poprawa jakości życia; - brak istotnego wpływu na zmęczenie. Lek nie odpowiada w wystarczającym stopniu na niezaspokojone potrzeby zdrowotne - mimo istnienia potrzeb w niektórych podgrupach, brak wystarczających dowodów skuteczności; - w populacji dorosłych z przeciwciałami anty-AChR dostępne są już liczne opcje terapeutyczne. Brak wpływu na nierówności w dostępie do leczenia - terapia wymaga podawania dożylnego; - brak poprawy w zakresie dostępności leczenia i nierówności (np. regiony wiejskie). Ogólna niepewność bilansu korzyści i ryzyka - dostępne dane nie pozwalają na wiarygodną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. <i>Data wydania rekomendacji: 26 czerwca 2026 r.</i>
G-BA 2026 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Nipokalimab jako terapia dodana do leczenia standardowego u dorosłych i młodzieży ≥12 lat z gMG z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-AChR lub anty-MuSK.	Brak dodatkowej korzyści klinicznej nipokalimabu względem terapii porównawczych w żadnej z analizowanych populacji. Komparatory dla nipokalimabu w zależności od populacji: ekulizumab (u pacjentów z chorobą oporną na leczenie) lub efgartigimod alfa, rawulizumab, rozanoliksizumab lub zilukoplan u dorosłych pacjentów z gMG z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-AChR, u których możliwe jest zastosowanie leczenia dodatkowego do terapii standardowej; rozanoliksizumab u dorosłych pacjentów z gMG z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, u których możliwe jest zastosowanie leczenia dodatkowego do terapii standardowej; ekulizumab u młodzieży (12-17 lat) z gMG oporną na leczenie z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-AChR, u których możliwe jest zastosowanie leczenia dodatkowego do terapii standardowej; BSC (ang. <i>best supportive care</i>) u młodzieży (12-17 lat) z gMG z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-AChR, bez oporności na leczenie, lub z gMG z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-MuSK, u których możliwe jest zastosowanie leczenia dodatkowego do terapii standardowej. <i>BSC rozumie się jako terapię zapewniającą możliwie najlepsze, zindywidualizowane dla pacjenta leczenie wspomagające, ukierunkowane na łagodzenie objawów oraz poprawę jakości życia. W ocenianym wskazaniu do zmniejszenia nasilenia objawów mogą przyczynić się m.in. działania nefarmakologiczne zgodnie z katalogiem świadczeń rehabilitacyjnych.</i> Dodatkowa korzyść kliniczna nie została udowodniona dla żadnej z analizowanych populacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<u>Ograniczenia:</u> • Brak odpowiednich danych porównawczych dla wszystkich populacji – nie przedstawiono RCT porównujących nipokalimab z właściwymi komparatorami. • Niewłaściwy komparator w badaniu VIVACITY-MG3 (placebo zamiast aktywnej terapii lub BSC), a dane dla młodzieży ograniczają się do badania jednoramiennego (VIBRANCE-MG). • Brak optymalizacji leczenia przed randomizacją w badaniu VIVACITY-MG3 – zapis o konieczności optymalizacji dodano dopiero po włączeniu ok. 42% pacjentów, więc znaczna część populacji mogła być leczona w sposób nieoptymalny. • Brak możliwości wiarygodnego przeniesienia wyników z populacji dorosłych na młodzież – różna ciężkość choroby: dorośli: wyższy MG-ADL, młodzież: znacznie łagodniejszy przebieg; dodatkowo brak porównania względem właściwej terapii referencyjnej (BSC), w konsekwencji nie można przenieść wyników z dorosłych na populację pediatryczną. • Na początku badania VIVACITY-MG3 część pacjentów otrzymywała jedynie leczenie objawowe lub niepełną terapię immunosupresyjną (tylko ok. 20% pacjentów otrzymywało pełną terapię skojarzoną zgodną z wytycznymi (AChE-inh. + GKS + IS). • Brak możliwości modyfikacji terapii w trakcie badania VIVACITY-MG3 – zmiany leczenia były zasadniczo niedozwolone, co nie odzwierciedla praktyki klinicznej (BSC). • Brak danych w badaniu VIVACITY-MG3 o wcześniejszym leczeniu – brak informacji o wcześniejszych liniach terapii, dawkach i leczeniu operacyjnym (np. tymektomii – tylko ok. 16% pacjentów poddano tymektomii, choć jest standardem u pacjentów z przeciwciałami anti-AChR). • Niejasna definicja choroby odpornej na leczenie – definicja zastosowana post-hoc jest niejednoznaczna i trudna do interpretacji, co wpływa na dobór populacji. Data wydania rekomendacji: 18.06.2026 r.

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); BSC, najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); CAD, dolar kanadyjski; CDA-AMC, *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*; G-BA, *Gemeinsame Bundesausschuss*; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); MG-ADL, ocena czynności dnia codziennego u chorych z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*); MuSK, mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*); QMG, skala ilościowa oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Miastenia gravis		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Miastenia gravis		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Miastenia gravis		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imaavy (stan na 19.05.2026 r.) jest refundowany w trzech krajach UE i EFTA na 30 wskazanych.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Imaavy® (nipokalimab) w leczeniu chorych na uogólnioną miastenię, Analiza kliniczna, wersja 1.2, MAHTA, Warszawa, 03.06.2026 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Imaavy® (nipokalimab) w leczeniu chorych na uogólnioną miastenię, Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, MAHTA, Warszawa, 03.06.2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Imaavy® (nipokalimab) w leczeniu chorych na uogólnioną miastenię, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.2, MAHTA, Warszawa, 03.06.2026 r.
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)	Imaavy® (nipokalimab) w leczeniu chorych na uogólnioną miastenię, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, MAHTA, Warszawa, 03.06.2026 r.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 28 kwietnia 2026 r. znak DOWM.4131.6.2026.2.KGr – lek Imaavy (nipokalimab), zlecenie nr 51/2026 w BIP AOTMiT.

Badania pierwotne i wtórne

Antozzi 2025	Antozzi C.; Vu T.; Ramchandren S.; Nowak R. i in. Long-term Safety and Efficacy of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis: Vivacity-MG3 Open-label Extension Phase Results. <i>Neurology</i> (2025) 104:7 Supplement 1. Date of Publication: 1 Apr 2025
EMA 2025	EMA, Assessment report Imaavy®, 3 November 2025, 1-178
FDA 2025	Food and Drug Administration, Imaavy® (nipokalimab), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761430s000lbl.pdf (data dostępu: 2.07.2026 r.)
Gilhus 2025	Gilhus N., Jacob S., Hashim M., Network connectivity, between-study heterogeneity and timepoint challenges in generalized myasthenia gravis: a feasibility assessment of indirect treatment comparisons, <i>J. Comp.Eff.Res.</i> (2025) e250009
ICT 2025	Janssen Research & Development, Network Meta-Analysis (NMA), Bucher ITC, and Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Efficacy and Safety of Nipocalimab and Other Add-on Immunotherapies for Patients with Generalized Myasthenia Gravis, 2025 [dane od Wnioskodawcy]
Jacob 2026	Jacob S., Hashim M., Hutton B. i in., Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis, <i>Adv Ther</i> 2026
Katzberg 2025	Katzberg H., Ait-Tihyaty M., Ibrahim Turkoz, Gandhi K. i in., Safety Profile of Nipocalimab, a New Neonatal Fragment Crystallizable Receptor Blocker in the Phase 3 Vivacity Study, American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; San Francisco, CA, USA; October 29–November 1, 2025
SLR 2024	Johnson & Johnson Innovative Medicine, Treatments for Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review of Clinical Evidence, 2024 [dane od Wnioskodawcy]
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. <i>Clinical Neurophysiology</i> (2025) 176 Article Number: 2110868.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ABN 2025	Jacob S, Farrugia ME, Hewamadduma C, Norwood F, Hill M, Leite MI, McConville JP, Pinto AA, Spillane J, Sussman J, Viegas S. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). <i>Pract Neurol.</i> 2025 Sep 12;25(5):422-437. doi: 10.1136/pn-2025-004655. PMID: 40940171.
AWMF 2024	Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF) Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrom_2025-01.pdf (data dostępu: 24.04.2026)
CDA-AMC 2026	Reimbursement Recommendation: nipocalimab (Imaavy) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0905-Imaavy_Final_Recommendation.pdf (data dostępu: 26.06.2026)

De Bleecker 2024	De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, Claeys KG. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. <i>Acta Neurol Belg.</i> 2024 Aug;124(4):1371-1383. doi: 10.1007/s13760-024-02552-7. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38649556; PMCID: PMC11266451.
Fionda 2026	Fionda L, Alboini PE, Antozzi C, Bonifati DM, Damato V, Habetswallner F, Inghilleri M, Iorio R, Liguori R, Maestri Tassoni M, Maggi L, Mantegazza R, Massa R, Pegoraro E, Rodolico C, Pino M, Antonini G, Evoli A. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. <i>Neurol Sci.</i> 2026 Mar 20;47(4):353. doi: 10.1007/s10072-026-08964-y. Erratum in: <i>Neurol Sci.</i> 2026 May 9;47(6):483. doi: 10.1007/s10072-026-09058-5. PMID: 41857416.
G-BA 2026	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#beschlussE (data dostępu: 26.06.2026)
Gilhus 2024	Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. <i>Eur J Neurol.</i> 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38321574; PMCID: PMC11236053.
HNS 2025	Chroni E., Zouvelou V., Dardiotis E., Konitsiotis S., Heliopoulos I., Tsigoulis G., Kimiskidis V.K. Treatment recommendations for myasthenia gravis: a consensus paper of The Hellenic Neurological Society. <i>Archives of Clinical Neurology</i> 34:2-2025, 18-50.
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11492 (data dostępu: 26.06.2026) https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta12015 (data dostępu: 26.06.2026)
PNS 2026	Cruz S, Matos A, Braz L, Falcão Campos C, Cerqueira J, Medeiros L, Santos E, Santos L, Veiga A. Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. <i>Acta Med Port.</i> 2025 Dec. 15;39(1):62-75.
Raport miastenia 2023	Kostera-Pruszczyk A, Rejdak K, Słowik A, Gierczyński J. et al. Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023, https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2023/05/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf (data dostępu: 08.06.2026)
Pozostałe publikacje	
ChPL Imaavy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imaavy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imaavy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.06.2026)
FDA Imaavy	Search Orphan Drug Designations and Approvals – Imaavy https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=799320 (data dostępu: 08.06.2026)
Informator o umowach NFZ	https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (data dostępu: 03.07.2026 r.)
Zarządzenie programu lekowe 2025	Zarządzenie nr 93/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43697/Zarządzenie-93_2025_DGL (data dostępu: 03.07.2026 r.)
Zarządzenie programu lekowe 2026	Zarządzenie nr 17/2026/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43780/Zarządzenie-17_2026_DGL (data dostępu: 03.07.2026 r.)