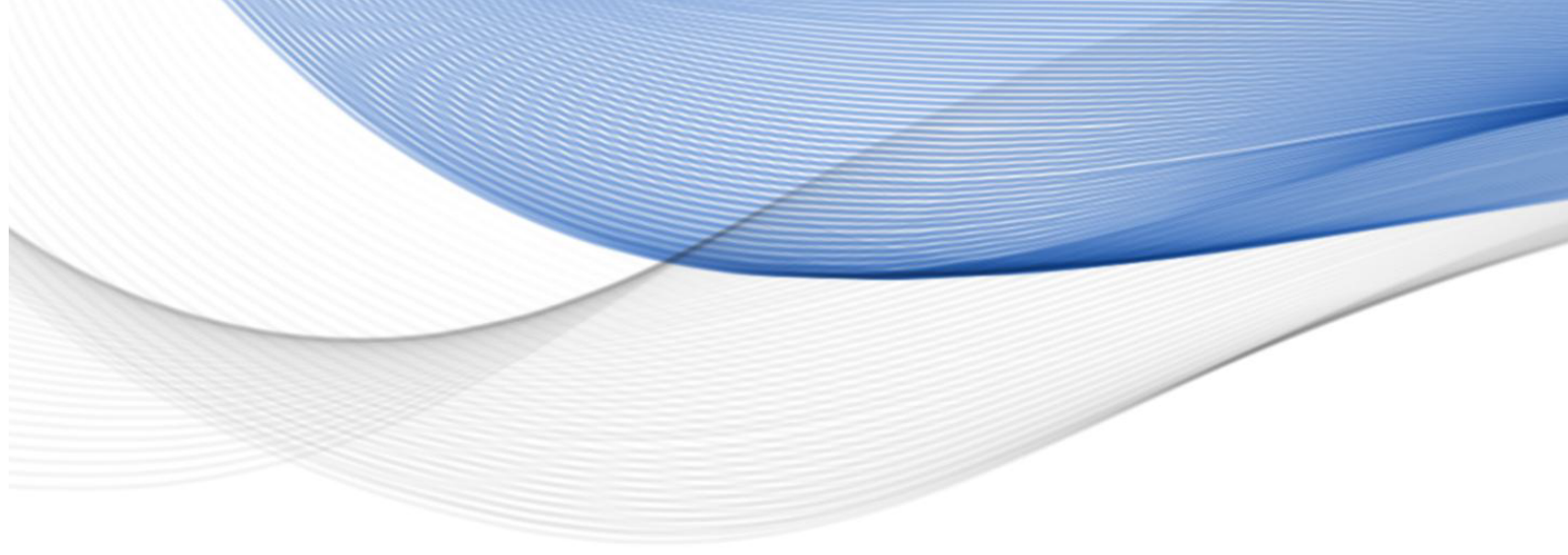




Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, lipiec 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Cel pracy	12
2 Metodyka.....	14
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	14
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	15
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	18
2.4 Ocena jakości informacji.....	18
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	19
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	19
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	21
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	21
3.1.1 Opracowania pierwotne	21
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	26
3.1.3 Opracowania wtórne	28
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	30
3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA	31
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	32
3.5 Ocena jakości badań.....	41
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
4 Analiza heterogeniczności.....	45
4.1 Heterogeniczność kliniczna	46
4.2 Heterogeniczność metodyczna	47
4.3 Heterogeniczność statystyczna.....	49
4.4 Podsumowanie	50
5 Analiza wyników badań pierwotnych.....	51
5.1 Efgartigimod alfa podskórny vs efgartigimod alfa dożylny	51
5.1.1 Farmakodynamika	51
5.1.2 Skuteczność leczenia	53
5.1.3 Jakość życia	60
5.1.4 Profil bezpieczeństwa	60
5.2 Efgartigimod podskórny vs rawulizumab	62
5.2.1 Skuteczność leczenia	63
5.2.2 Jakość życia	64
5.2.3 Profil bezpieczeństwa.....	64
5.3 Efgartigimod podskórny vs rozanoliksyzumab	65
5.3.1 Skuteczność leczenia	67

5.3.2 Jakość życia	69
5.3.3 Profil bezpieczeństwa.....	69
6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	70
6.1 ADAPT-SC+.....	70
6.1.1 Farmakodynamika	72
6.1.2 Skuteczność.....	73
6.1.3 Jakość życia	77
6.1.4 Bezpieczeństwo	79
6.1.5 Dane z abstraktu Cortes 2024	85
6.1.6 Podsumowanie	88
6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	88
6.3 VigAccess	89
7 Analiza wyników efektywności praktycznej	91
8 Dyskusja i ograniczenia	94
8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	94
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	103
8.2.1 Ograniczenia analizy	103
8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych.....	105
8.3 Wyniki innych analiz	106
8.4 Siła dowodów	107
9 Wnioski	113
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	114
Identyfikacja opracowań pierwotnych	114
Efgartigimod alfa	114
Rawulizumab	115
Rozanoliksyzumab	117
Identyfikacja opracowań wtórnych	118
Identyfikacja badań efektywności praktycznej	119
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	122
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	124
Badania pierwotne	124
Badania efektywności praktycznej	129
Opracowania wtórne.....	135
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	137
clinicaltrials.gov.....	137
clinicaltrialsregister.eu	138
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	140
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	151
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	153

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	155
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	159
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	161
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2	168
Aneks 12. Ocena jakości badań bez randomizacji – skala NOS	172
Aneks 13. Formularze ekstrakcji danych	173
Aneks 14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	174
Aneks 15. Kwestionariusze oceny efektywności.....	179
Kwestionariusz MG-ADL	179
Kwestionariusz QMG	179
Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r	180
Aneks 16. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich	182
Spis rysunków.....	190
Spis tabel	192
Bibliografia	197

Wykaz skrótów i akronimów

AChE	acetylocholinoesteraza
AChR	receptor acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i>)
AChR-Ab	przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor antibodies</i>)
AChR-Ab+	obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny
ADA	przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. <i>antidrug antibodies</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
b.d.	brak danych
CDA-AMC	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canada's Drug Agency</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIDP	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. <i>chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C _{max}	maksymalne obserwowane stężenie (ang. <i>maximum observed concentration</i>)
CMI	klinicznie istotna poprawa (ang. <i>clinically meaningful improvement</i>)
CPIO	koszt uzyskania poprawy klinicznej (ang. <i>cost per improvement outcome</i>).
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOMG	miastenia o wczesnym początku (ang. <i>early-onset myasthenia gravis</i>)
ER	wskaźnik zdarzeń (ang. <i>event rate</i>)
FcRn	receptor noworodkowy Fc (ang. <i>neonatal Fc receptor</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
gMG	uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>)
GMR	iloraz średnich geometrycznych (ang. <i>geometric least-squares mean ratio</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GRADE SoF	tabela podsumowująca wyniki zgodnie z metodologią GRADE (ang. <i>GRADE Summary of Findings</i>)
HAS	Francuska agencja HTA - <i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IgG	Immunoglobina G
IMP	badany produkt leczniczy (ang. <i>investigational medicinal product</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych - <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health</i>
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISR	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. <i>injection site reaction</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IV	dożylny (ang. <i>intravenous</i>)

IVIg	immunoglobulina podawana dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
LSM	średnia metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least-squares mean</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>),
MG	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>)
MG-ADL	Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>)
MGC	Kompleks Miastenia Gravis (ang. <i>Myasthenia Gravis Composite</i>)
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MG-QoL15r	Zrewidowana 15-punktowa Skala jakości Życia w Miastonii Gravis (ang. <i>revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale</i>)
MSE	minimalny poziom objawów (ang. <i>minimal symptom expression</i>)
MuSK-MG	miastenia z obecnością przeciwciał przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. <i>muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NAb	przeciwciała neutralizujące (ang. <i>neutralizing antibodies</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia (ang. <i>number needed to treat</i>),
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NSIST	niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. <i>non-steroidal immunosuppressive therapy</i>)
OIS	<i>Optimal Information Size</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
PBAC	Australijska agencja HTA - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	ampułkostrzykawka (ang. <i>prefilled syringe</i>)
PH20	rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PLEX	plazmofereza
PYFU	pacjentolata obserwacji (ang. <i>patient-years of follow-up</i>)
QMG	Ilościowa Miastenia Gravis (ang. <i>Quantative Myasthenia Gravis</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
rHuPH20	rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. <i>recombinant human hyaluronidase PH20</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SC	podskórny (ang. <i>subcutaneous</i>)

SCIg	immunoglobulina podawana dożylnie (ang. <i>subcutaneous immunoglobulin</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUCRA	pole pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)
TAMG	miastenia związana z obecnością grasiczaka (ang. <i>thymoma-associated myasthenia gravis</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TNM	międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania nowotworów (ang. <i>Tumor - Node - Metastasis</i>)
V+S	fiolka + strzykawka (ang. <i>vial + syringe</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholin (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania RCT oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2 natomiast badania bez randomizacji skalą NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*). Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania podskórnej postaci efgartigimodu alfa (ang. *subcutaneous*, SC) z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (ang. *intravenous*, IV), rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem.

Wyniki

Dostępne dane

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie, w którym bezpośrednio porównano efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV:

- ADAPT SC - ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji i immunogenności efgartigimodu alfa SC względem efgartigimodu alfa IV u uczestników z uogólnioną miastenią.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efgartigimod podawany podskórnie z rawulizumabem ani rozanoliksyzumabem. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Ze względu na strukturę dostępnej sieci dowodów konieczne było zastosowanie podwójnego porównania pośredniego. W pierwszym etapie porównano efgartigimod podawany dożylnie z rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem, wykorzystując placebo jako wspólny komparator. Następnie porównano efgartigimod podawany podskórnie z rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem, wykorzystując efgartigimod podawany dożylnie jako wspólny komparator.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego w analizie uwzględniono następujące badania:

- Porównanie efgartigimod SC vs efgartigimod IV:
 - ADAPT SC;
- Porównanie efgartigimod IV vs placebo:
 - ADAPT;
 - Howard 2019;
- Porównanie rawulizumab vs placebo:
 - CHAMPION MG;
- Porównanie rozanoliksyzumab vs placebo:
 - MycarinG.

Dodatkowo, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne oraz 2 badania z zakresu efektywności praktycznej. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono wyniki raportowane w badaniu ADAPT-SC+ (przedłużona faza badania ADAPT-SC) oraz wyniki z 2 baz danych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, *VigiAccess*).

Wyniki – Efgartigimod alfa SC vs Efgartigimod alfa IV

W zakresie analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy postacią podskórną a dożylną efgartigimodu alfa. Oznacza to, że obie formy podania wykazują porównywalną skuteczność w kontrolowaniu objawów miastonii.

Dodatkowo, wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu ADAPT SC, tj. zmiany całkowitego poziomu immunoglobulin G względem wartości wyjściowej, które były testowane w ramach hipotezy *non-inferiority*, potwierdziły, że terapia efgartigimodem alfa SC nie jest istotnie gorsza od terapii dożylnej. Wyniki te wskazują na równoważność farmakodynamiczną obu form podania, co wspiera zastosowanie postaci podskórnej jako skutecznej i bezpiecznej alternatywy dla pacjentów wymagających leczenia efgartigimodem alfa.

Tab. 1. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+	91 (1 RCT)	MD=-0,70 (-1,81; 0,41)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego i braku precyzji)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+	91 (1 RCT)	MD=-0,20 (-1,59; 1,19)	
Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL do 10. tygodnia, populacja AChR-Ab+	91 (1 RCT)	OR=0,97 (0,39; 2,41) RD=-0,01 (-0,19; 0,18)	
Zdarzenia niepożądane	110 (1 RCT)	OR=1,98 (0,92; 4,29) RD=0,16 (-0,02; 0,34)	
Poważne zdarzenia niepożądane	110 (1 RCT)	OR=2,17 (0,61; 7,68) RD=0,07 (-0,04; 0,19)	

AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin; GRADE - System oceny dowodów i zaleceń (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); 95% CI - 95-procentowy przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

Wyniki – Efgartigimod alfa SC vs Rawulizumab

W przypadku porównania efgartigimod SC vs rawulizumab, wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu SC odnotowano dla:

- Zmiany od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu analizy, populacja AChR-Ab+.

Tab. 2. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+	411 (4 RCT)	MD=-2,24 (-3,93; -0,55)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania typu head to head i braku precyzji)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+	412 (4 RCT)	MD=0,52 (-1,51; 2,55)	

AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin; GRADE - System oceny dowodów i zaleceń (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); 95% CI - 95-procentowy przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

Wyniki – Efgartigimod alfa SC vs Rozanoliksyzumab

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy efgartigimodem alfa SC a rozanoliksyzumabem w zakresie zmiany wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL/odsetka pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu.

Tab. 3. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu, populacja AChR-Ab+	362 (4 RCT)	MD = -1,41 (-3,21; 0,39)	 (bardzo niska z powodu pewnych zastrzeżeń w zakresie ryzyka błędu systematycznego, braku porównania typu head to head i braku precyzji)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10./12. tygodniu, populacja AChR-Ab+	324 (4 RCT)	MD = 0,10 (-1,82; 2,02)	
Odszetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu, populacja AChR-Ab+	355 (4 RCT)	OR = 1,27 (0,19; 8,31) RD = -0,02 (-0,27; 0,23)	

AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin; GRADE - System oceny dowodów i zaleceń (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); IV - dożylny (ang. intravenous); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomised controlled trial); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); SC - podskórny (ang. subcutaneous); 95% CI - 95-procentowy przedział ufności (ang. 95% confidence interval).

Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, efektywność praktyczna

Dane z fazy przedłużonej badania ADAPT-SC (ADAPT-SC+) wskazują na utrzymującą się w dłuższym horyzoncie skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii efgartigimodem alfa podawanym podskórnie u pacjentów z uogólnioną postacią miastenii.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano również dane z zakresu efektywności praktycznej dotyczące pacjentów przechodzących z dożylnej na podskórną formę efgartigimodu alfa (zaprezentowane w 2 pracach) oraz doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigAccess. Zarówno wyniki analiz efektywności praktycznej, jak i dane pochodzące z baz monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT, wskazując na akceptowalny profil bezpieczeństwa podskórnego efgartigimodu alfa.

Wyniki z opublikowanych przeglądów systematycznych

Dane przedstawione w ramach niniejszej analizy znajdują również odzwierciedlenie w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, w ramach którego wykazano, że efgartigimod alfa SC wykazuje wysoką skuteczność kliniczną, zwłaszcza w poprawie wyników ocenianych skalami MG-ADL i QMG oraz ma akceptowalny, porównywalny z efgartigimodem alfa IV profil bezpieczeństwa.

Wnioski

W świetle dostępnych danych klinicznych, zastosowanie efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci podskórnej (SC, ampulkostrzykawka) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis.

Analiza zmiennych klinicznych obejmujących punkty końcowe z zakresu skuteczności leczenia oraz parametry farmakodynamiczne wykazała, że postać podskórna (SC) nie różni się istotnie od postaci dożylnej (IV). W badaniach obserwowano utrzymanie efektu terapeutycznego przez kolejne cykle leczenia, co wskazuje na stabilność kliniczną podskórnej formy efgartigimodu alfa oraz możliwość przejścia pacjentów z infuzji dożylnej do formy podskórnej bez utraty skuteczności.

Pod względem profilu bezpieczeństwa, efgartigimod alfa w postaci podskórnej wykazuje porównywalną tolerancję do postaci dożylnej. Zgłaszane zdarzenia niepożądane były przeważnie łagodne lub umiarkowane, w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które nie wymagały przerwania leczenia i zmniejszały się w kolejnych cyklach. Nie obserwowano istotnych różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych między obiema formami podania, co wskazuje na bezpieczeństwo stosowania formy SC w codziennej praktyce klinicznej.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efgartigimod alfa SC z rawulizumabem ani rozanoliksyzumabem. Z tego względu przeprowadzono podwójne porównania pośrednie metodą Buchera, z wykorzystaniem placebo oraz efgartigimodu alfa IV jako wspólnych komparatorów. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność efgartigimodu alfa SC była co najmniej porównywalna z ocenianymi aktywnymi komparatorami, przy czym dla części analiz wykazano przewagę efgartigimodu alfa SC, a dla pozostałych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Ze względu na pośredni charakter porównań oraz bardzo niską jakość dowodów wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Dodatkowym istotnym aspektem jest wygoda stosowania postaci podskórnej, która umożliwia pacjentom samodzielne podawanie leku w warunkach domowych, co może znacząco zwiększyć akceptację terapii i poprawić jakość życia pacjentów poprzez redukcję konieczności hospitalizacji i ograniczenie czasu spędzanego w szpitalu na infuzjach.

Podsumowując, dane kliniczne i obserwacyjne wskazują, że efgartigimod alfa SC jest skuteczną, bezpieczną i wygodną alternatywą dla postaci dożylniej, zapewniającą porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa, przy jednoczesnym zwiększeniu komfortu pacjentów i potencjalnym skróceniu czasu leczenia w ramach opieki ambulatoryjnej.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym, u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157.

Zamieszczony w Tab. 4 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Vyvgart].

Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157.
Interwencja (I)	Preparat Vyvgart® (efgartigimod alfa) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego
Komparator (C)	- Efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego - Rawulizumab (Ultomiris®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego - Rozanoliksyzumab (Rystiggo®) w postaci roztworu do wstrzykiwań, jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego
Efekty zdrowotne (O)	Parametry farmakodynamiczne porównujące efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV: - Zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej; - Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny; Skuteczność: - Zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL; - Zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg QMG; - Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL; - Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>); Jakość życia; Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne:

Kryterium	Charakterystyka
	• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgG - immunoglobulina G; IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE - minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W zaprojektowanych strategiach w przypadku bazy PubMed i EMBASE zastosowano filtry ograniczające, tj. filtry dotyczące badań RCT w przypadku badań pierwotnych oraz filtry dotyczące przeglądów systematycznych i metaanaliz w przypadku badań wtórnych. W przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 01/02.07.2026 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Preparat Vyvgart® (efgartigimod alfa) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce	Preparat Vyvgart® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	- Vyvgart® (efgartigimod alfa) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji - Ultomiris® (rawulizumab) - Rystiggo® (rozanoliksyzumab)	Dawkowanie komparatora niezgodne z ChPL.
Punkty końcowe	Parametry farmakodynamiczne porównujące efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV: - Zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej - Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino; Skuteczność: - zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL; - zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg QMG; - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL; - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>); Jakość życia; Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i>.

AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgG - immunoglobulina G; IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE - minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

Tab. 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatkim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	- Ultomiris® (rawulizumab) - Rystiggo® (rozanoliksyzumab)	Dawkowanie niezgodne z ChPL.
Komparatory	- Vyvgart® (efgartigimod alfa) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji - Placebo	Dawkowanie komparatora niezgodne z ChPL.
Punkty końcowe	Skuteczność: - zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL; - zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg QMG; - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL; - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>); Jakość życia;	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i>.

AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgG - immunoglobulina G; IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE - minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

Tab. 7. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 8. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w Aneksie 13). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej zamierzano uwzględnić najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z uwzględnionymi komparatorami (rawulizumab oraz rozanoliksyzumab), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Zastosowano podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera. Do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące: efgartigimod alfa IV vs placebo (ADAPT, Howard 2019) oraz rozanoliksyzumab vs placebo (MycarinG) oraz rawulizumab vs placebo (CHAMPION MG). W pierwszym etapie dokonano porównania efgartigimodu IV z rozanoliksyzumabem lub rawulizumabem, poprzez wspólny komparator - placebo. Następnie przeprowadzono porównanie efgartigimodu SC z rozanoliksyzumabem lub rawulizumabem, wykorzystując jako wspólny komparator efgartigimod alfa IV. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

W przypadku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z uwzględnioną technologią opcjonalną (porównania efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV) w zakresie analizy bezpieczeństwa przedstawiono statystyki. W przypadku konieczności wykonania porównania pośredniego (porównanie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab lub rozanoliksyzumab), ze względu na heterogeniczność uwzględnionych badań, nie przedstawiono statystyk, a wyniki zestawiono jedynie w formie tabelarycznej.

[†] Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii efgartigimodem alfa z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Przegląd dla wnioskowanej interwencji

W toku przeszukiwania baz danych 494 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 51 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania, do analizy włączono 10 prac opisujących 4 badania (3 badania RCT i 1 badanie obserwacyjne). Nie było niezgodności między badaczami (██████) w zakresie selekcji badań:

- w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie RCT (ADAPT-SC), w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. efgartigimodem podawanym dożylnie. Ponadto zidentyfikowano również 1 obserwacyjne badanie kliniczne (ADAPT-SC+) dotyczące zastosowania podskórnego efgartigimodu w analizowanej populacji (badanie włączone do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa).
- dodatkowo w ramach przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono dwa badania RCT (ADAPT i Howard 2019) w ramach, których porównano efgartigimod stosowany dożylnie vs placebo (badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego vs rawulizumab).

Jak wspomniano powyżej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie typu *head to head* dla porównania wnioskowanej interwencji vs 1 uwzględniona technologia opcjonalna, tj. efgartigimod podawany dożylnie. Nie zidentyfikowano żadnego badania dla porównania vs rawulizumab i vs rozanoliksyzumab. W związku z powyższym w kolejnym kroku wykonano przegląd baz danych, pod kątem identyfikacji badań opublikowanych dla rawulizumabu i rozanoliksyzumabu, które mogłyby zostać wykorzystane na użytek porównania pośredniego.

Przegląd dla rawulizumabu

W toku przeszukiwania baz danych 201 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 8 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania, do analizy włączono 1 pracę opisującą 1 badanie RCT.

Przegląd dla rozanoliksyzumabu

W toku przeszukiwań baz danych 177 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania, do analizy włączono 1 pracę opisującą 1 badanie RCT.

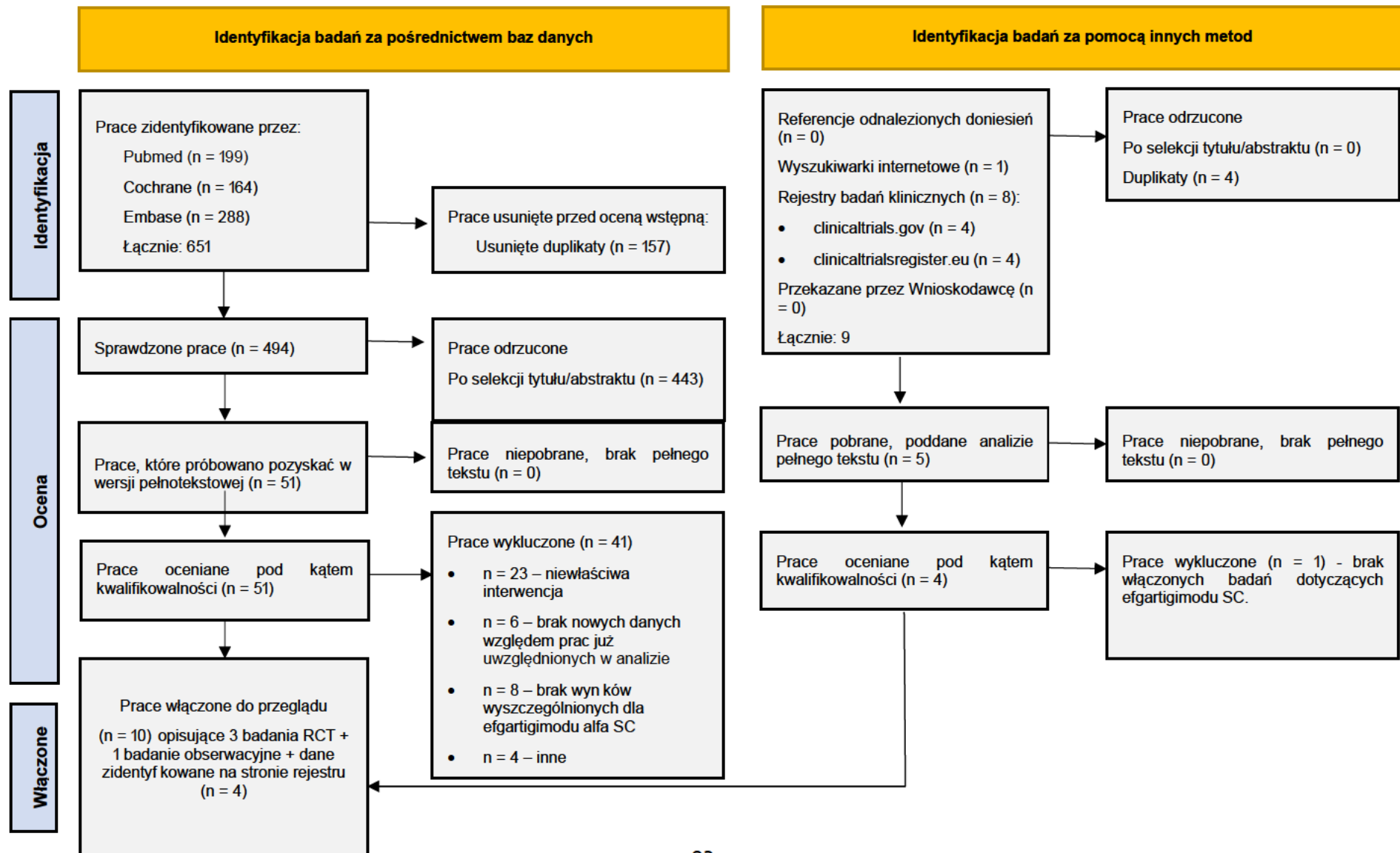
Podsumowując, w zakresie klinicznych badań pierwotnych do opracowania włączono 5 RCT i 1 badanie obserwacyjne:

- Badania oceniające podskórny efgartigimod:
 - badanie ADAPT-SC (publikacja Howard 2024 i abstrakt Van Doorn 2024) – bezpośrednie porównanie podskórnego efgartigimodu vs dożylny efgartigimod;
 - badanie ADAPT-SC+ (publikacja Howard 2024, abstrakty: Vu 2025, Cortes 2024, De Bleecker 2024, Howard 2025, Van Doorn 2024, Sanka 2026, Meisel 2025) – obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące zastosowania podskórnego efgartigimodu alfa w analizowanej populacji.
- Badania oceniające dożylny efgartigimod (badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego efgartigimod SC vs rawulizumab):
 - badanie ADAPT (publikacja Howard 2021) – bezpośrednie porównanie dożylnego efgartigimodu vs placebo;
 - badanie Howard 2019 (publikacja Howard 2019) – bezpośrednie porównanie dożylnego efgartigimodu vs placebo.
- Badania oceniające rawulizumab (badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego efgartigimod SC vs rawulizumab):
 - badanie CHAMPION MG (publikacja Vu 2022) – bezpośrednie porównanie rawulizumabu vs placebo.
- Badania oceniające rozanoliksyzumab (badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego efgartigimod SC vs rawulizumab):
 - badanie MycarinG (publikacja Bril 2023, Habib 2024 i korekta do głównej publikacji) – bezpośrednie porównanie rozanoliksyzumabu vs placebo.

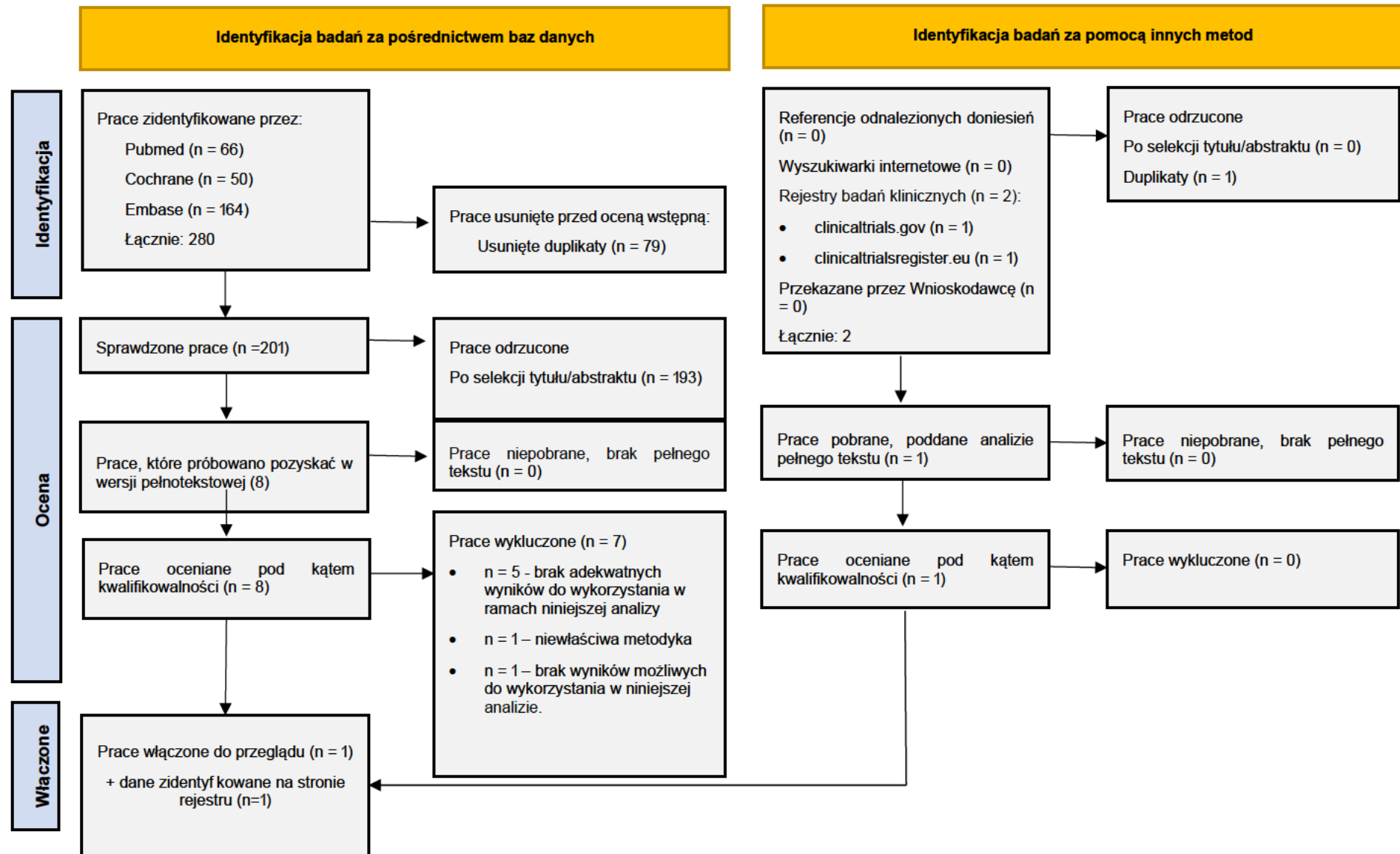
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> oraz rejestru *EU Clinical Trials Register*, dostępnego na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagramy przedstawiające proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1., Rys. 2 i Rys. 3.

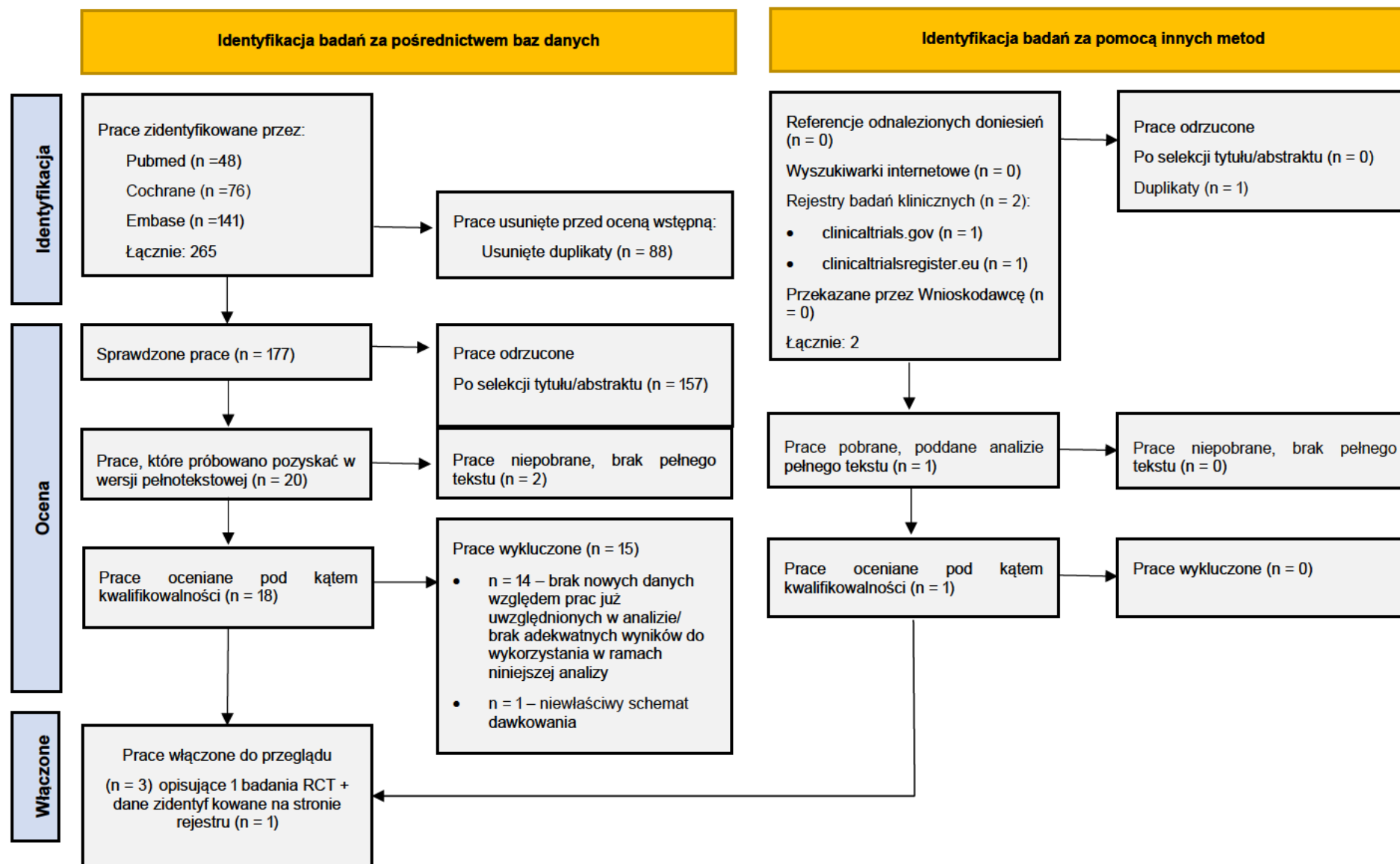
Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających efgartigimod alfa podawany podskórnie/dożylnie.



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających rawulizumab.



Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających rozanoliksyzumab.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

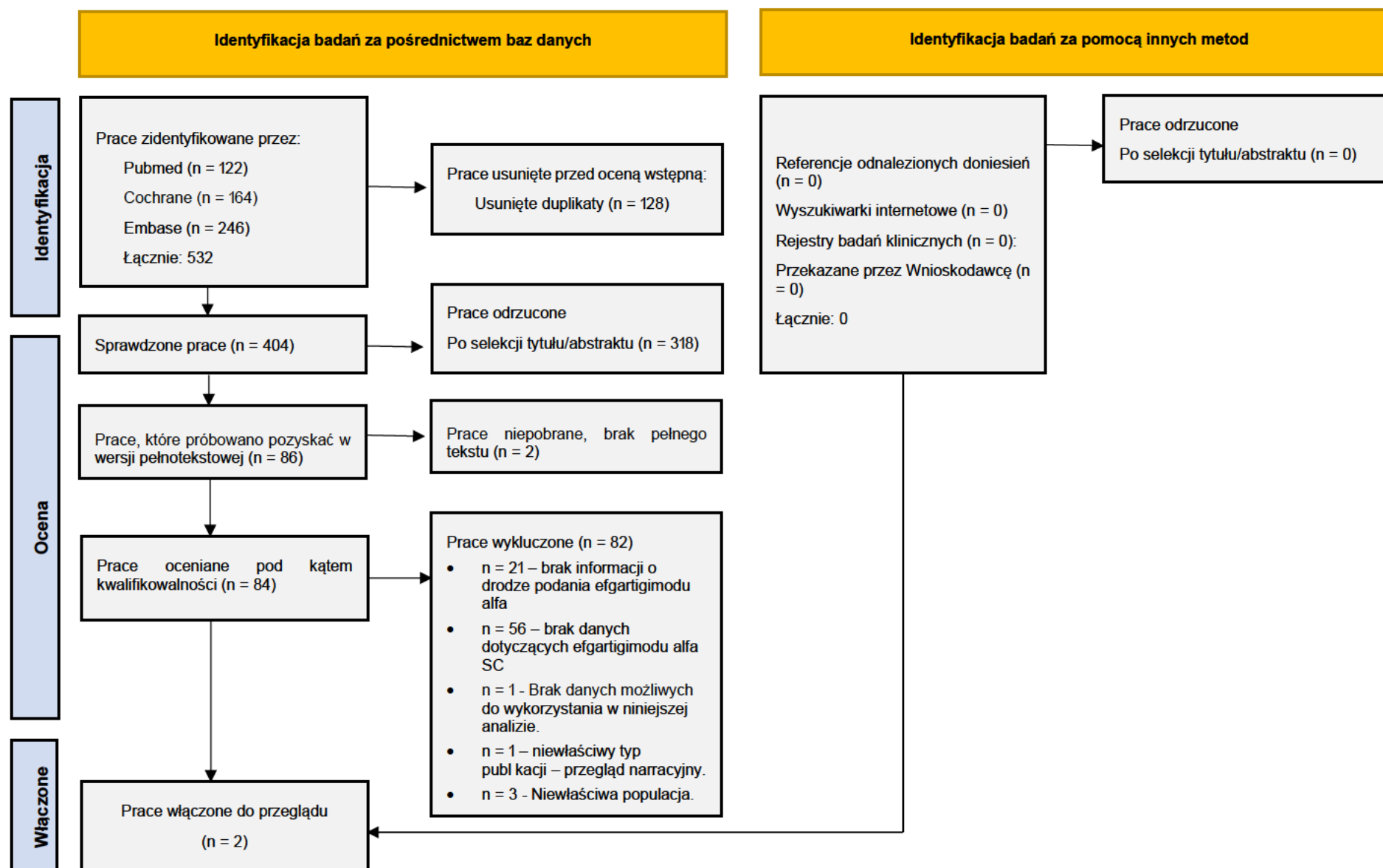
W toku przeszukiwań baz danych 404 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 84 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do analizy włączono 2 badania RWE (włączono jedynie badania, w których oceniano efgartigimod alfa podskórny):

- Yoshikawa 2025 (publikacja),
- King 2024 (abstrakt konferencyjny).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań z zakresu efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla efektywności praktycznej.



3.1.3 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

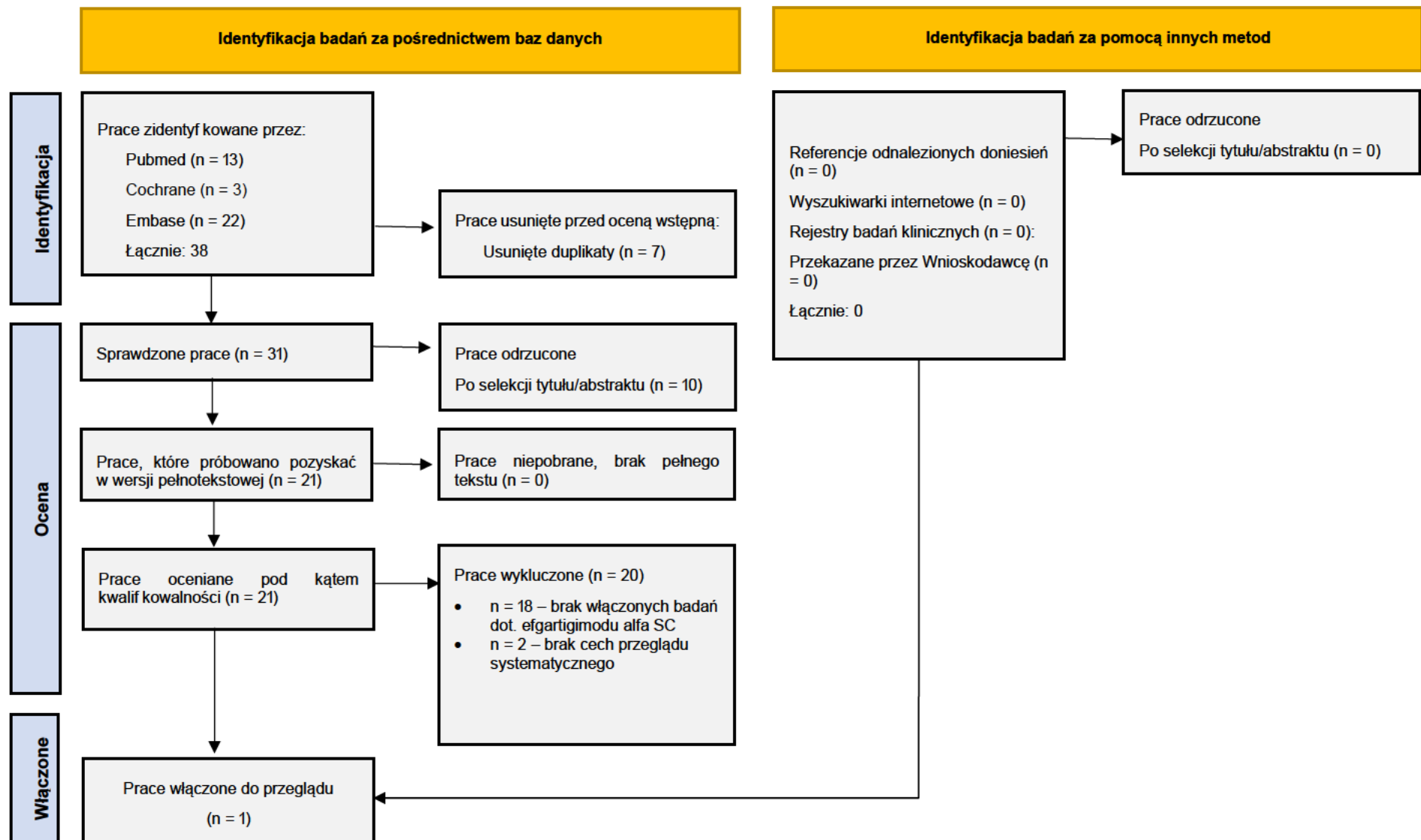
W toku przeszukiwań baz danych 31 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 21 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę, w której uwzględniono badania oceniające efgartigimod alfa podawany podskórnie:

- Smith 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla opracowań wtórnych.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w leczeniu miastonii:

- Smith 2024.

Publikacja obejmuje porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów receptora FcRn oraz inhibitorów dopełniacza w terapii uogólnionej miastonii z dodatkimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino, w odniesieniu do placebo. W analizie głównej NMA (ang. *network meta-analysis*) uwzględniono jedynie efgartigimod alfa w postaci dożyłnej, natomiast formuła podskórna została włączona wyłącznie do analizy wrażliwości, z uwagi na odmienny projekt badania ADAPT-SC (brak ramienia placebo, porównanie bezpośrednie IV vs SC).

Opracowanie to nie spełnia wszystkich predefiniowanych kryteriów włączenia określonych w rozdziale 2.2 (Tab. 6). Głównym ograniczeniem jest brak informacji o bazach danych objętych przeszukiwaniem. Jednak, ze względu na fakt, iż jest to jedyne zidentyfikowane opracowanie obejmujące efgartigimod alfa SC, zdecydowano o jego uwzględnieniu w niniejszym przeglądzie.

Zidentyfikowane opracowanie wtórne podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9 Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Smith 2024 Źródło finansowania Badanie zostało sfinansowane przez firmę argenx.	Cel Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i wartości ekonomicznej nowych terapii stosowanych w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR. Przeszukane bazy b.d. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem b.d.	Populacja Pacjenci z uogólnioną miastenią gravis (gMG), z potwierdzoną obecnością AChR-Ab Interwencja Inhibitory receptora FcRn (efgartigimod alfa IV, efgartigimod alfa SC, rozanoliksizumab) oraz inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan). Komparator Placebo - w analizach głównych. W przypadku efgartigimodu alfa SC (analiza wrażliwości) komparatorem była postać IV (badanie ADAPT-SC, brak ramienia placebo). Metodyka Do przeglądu włączano RCT. Przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA, ang. <i>network meta-analysis</i>).	Włączone badania Dot. efgartigimodu alfa SC: ADAPT-SC Wyniki W analizie wrażliwości efgartigimod alfa SC wykazał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszym leczeniem w uzyskaniu ≥ 3 -punktowej redukcji w skali QMG (68%) oraz ≥ 5 -punktowej redukcji w skali MG-ADL (85%). Wartości SUCRA dla efgartigimodu alfa SC były najwyższe w przypadku: ≥ 3 -punktowej poprawy w QMG (93%) oraz ≥ 5 -punktowej poprawy w MG-ADL (97%). Nie odnotowano różnic pomiędzy terapiami w zakresie NNT dla ≥ 3 -punktowej poprawy w QMG i MG-ADL. Natomiast efgartigimod alfa SC wykazał najniższą wartość NNT dla ≥ 5 -punktowej poprawy w MG-ADL, istotnie lepszą niż w przypadku rawulizumabu, zilukoplanu i ekulizumabu. Wszystkie oceniane terapie miały ogólnie podobny profil bezpieczeństwa pod względem poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> , TEAE) oraz poszczególnych działań niepożądanych. Wartości CPIO dla efgartigimodu alfa SC i IV były niższe niż dla pozostałych terapii we wszystkich analizowanych punktach końcowych skuteczności. Wnioski Efgartigimod alfa SC:

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Do analizy włączono następujące badania fazy III: ekulizumab (REGAIN), efgartigimod (ADAPT; ADAPT-SC), rawulizumab (CHAMPION-MG), rozanoliksizumab (MycarinG), zilukoplan (RAISE). Ekulizumab oraz efgartigimod alfa SC zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości, ze względu na różnice w populacji pacjentów i/lub w projekcie odpowiednich badań kluczowych. Z wyjątkiem badania ADAPT-SC, wszystkie badania miały charakter kontrolowany placebo, przy czym w obu ramionach stosowano leczenie konwencjonalne (ang. <i>conventional therapy</i>, CT).	- Wykazał wysoką skuteczność kliniczną, zwłaszcza w poprawie wyników ocenianych skalami MG-ADL i QMG. - Charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem innych inhibitorów FcRn oraz inhibitorów dopełniacza. - Wykazał korzystny profil koszt-efektywności, z niższymi wartościami CPIO niż konkurencyjne terapie.

AChR - receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab - przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny; b.d. - brak danych; CPIO - koszt uzyskania poprawy klinicznej (ang. *cost per improvement outcome*); CT - leczenie konwencjonalne (ang. *conventional therapy*); FcRn - receptor noworodkowy Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); NMA - metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); NNT - liczba pacjentów wymagających leczenia (ang. *number needed to treat*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); SUCRA - pole pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. *surface under the cumulative ranking curve*); TEAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*).

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA

Poszukiwano raportów HTA spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2.

W celu identyfikacji raportów HTA, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*);
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: efgartigimod alfa, Vyvgart®. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 14.07.2026 r.

Rekomendacje dotyczące leku Vyvgart® w postaci roztworu do iniekcji podskórnej w ampułkostrzykawce odnaleziono wyłącznie na stronie francuskiej agencji HAS, jednak nie opublikowano tam raportu w języku angielskim oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo podskórnej postaci efgartigimodu alfa [HAS 2025]. Na żadnej z pozostałych analizowanych stron agencji HTA nie udostępniono raportów zawierających porównania efgartigimodu alfa SC z efgartigimodem alfa IV. W konsekwencji nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 5 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 10 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 10. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania: ADAPT-SC NCT04735432 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę argenx	Badanie 3 fazy: Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie Interwencja: Efgartigimod SC Komparator: Efgartigimod IV Czas obserwacji: 10 tygodni Hipoteza: Non-inferiority	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną miastenią, AChR-Ab+ lub AChR-Ab-, - rozpoznanie uogólnionej miastonii potwierdzone na podstawie wywiadu wskazującego na nieprawidłową transmisję nerwowo-mięśniową w badaniu elektrofizjologicznym, dodatniego testu z edrofonium lub poprawy po leczeniu inhibitorami acetylocholinoesterazy, - klasyfikacja choroby wg <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> od II do IV, - łączny wynik MG-ADL ≥ 5 punktów (z czego ponad 50% punktów musiało wynikać z objawów innych niż oczne), - otrzymywanie stabilnej dawki ≥ 1 leku stosowanego w gMG (inhibitory AChE, kortykosteroidy i/lub niesteroidowe leki immunosupresyjne). Kryteria wykluczenia: - ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania lub w ciągu 90 dni od podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego (IMP); Występowanie któregokolwiek z poniższych stanów chorobowych: - klinicznie istotne, niekontrolowane, aktywne lub przewlekłe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w momencie badania przesiewowego, - jakiegokolwiek inna znana choroba autoimmunologiczna, która zdaniem badacza mogłaby zaburzać wiarygodną ocenę objawów klinicznych miastonii lub narażać uczestnika na nieuzasadnione ryzyko, - wywiad nowotworowy, chyba że został uznany za wyleczony dzięki odpowiedniemu leczeniu, bez dowodów nawrotu przez ≥ 3 lata przed pierwszym podaniem IMP,	Pierwszorzędowy: procentowa zmiana od wartości wyjściowej w całkowitym stężeniu IgG w 4. tygodniu (1 tydzień po czwartej dawce), służąca do wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> efgartigimodu PH20 SC 1000 mg względem efgartigimodu IV 10 mg/kg u pacjentów z gMG Pozostałe: Z zakresu farmakodynamiki: (1) procentowa zmiana od wartości wyjściowej w całkowitym IgG i podtypach IgG w czasie (dla efgartigimodu PH20 SC i IV, u wszystkich uczestników); (2) zmiana poziomu przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR-Ab) u pacjentów AChR-Ab+. Z zakresu skuteczności: (1) odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL (zdefiniowaną jako spadek wyniku MG-ADL o ≥ 2 punkty względem wartości wyjściowej utrzymujący się przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z początkiem redukcji najpóźniej tydzień po ostatniej infuzji/iniekcji); (2) odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG (zdefiniowaną jako spadek wyniku QMG o ≥ 3 punkty względem wartości wyjściowej utrzymujący się przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z początkiem redukcji najpóźniej tydzień po ostatniej infuzji/iniekcji); (3) zmiana od wartości wyjściowej całkowitego wyniku MG-ADL; (4) zmiana od wartości wyjściowej całkowitego wyniku QMG.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- uczestnicy z następującymi nowotworami mogą zostać włączeni w dowolnym momencie: odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub rak kolczystokomórkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, rak piersi in situ, incydentalne znalezisko histologiczne raka prostaty (TNM T1a lub T1b), - kliniczne dowody innych istotnych, poważnych chorób, niedawno przebyta poważna operacja lub jakiegokolwiek inny stan, który zdaniem badacza mógłby zakłócić wyniki badania lub narazić uczestnika na nieuzasadnione ryzyko. Liczba pacjentów: N=110 Interwencja: n=55 Komparator: n=55	Z zakresu bezpieczeństwa: (1) częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych; (2) zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych i EKG; (3) identyfikacja zakażeń oportunistycznych; (4) immunogenność: obecność przeciwciał przeciwłeczkowych (ADA), neutralizujących (NAb) przeciw efgartigimodowi oraz przeciwciał przeciwko rHuPH20.
Akronim badania: ADAPT NCT03669588 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę argenx	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie Interwencja: Efgartigimod IV Komparator: Placebo Czas obserwacji: 26 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną miastenią, z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi, - choroba zaklasyfikowana jako klasy II do IV wg klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America, - wynik w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) co najmniej 5 (z >50% wyniku MG-ADL z powodu objawów innych niż oczne), - rozpoznanie poparte wywiadem w kierunku nieprawidłowych testów przekazywania nerwowo-mięśniowego, dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium lub poprawą po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinoesterazy, - pacjenci musieli otrzymywać stałą dawkę co najmniej jednego leczenia uogólnionej miastonii (tj. inhibitory acetylocholinoesterazy, kortykosteroidy lub NSIT) przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania. Kryteria wykluczenia: - przyjmowanie rytuksymabu lub ekulizumabu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - tymektomia w ciągu 3 miesięcy, dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, seropozytywność w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV z niską liczbą CD4, poziom IgG w surowicy poniżej 6 g/l podczas badania przesiewowego lub ciąży. Liczba pacjentów N=167 (ITT) Interwencja: n=84 Komparator: n=83	Pierwszorzędowy: odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w pierwszym cyklu leczenia Pozostałe: Z zakresu skuteczności: (1) odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG (zdefiniowaną jako poprawa o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi; (2) odsetek osób z odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 w całej populacji (tj. również pacjenci bez przeciwciał); (3) odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi, do dnia 126; (4) czas od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinoi; (5) odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 (pacjenci z odpowiedzią w skali MG-ADL, z pierwszą poprawą MG-ADL o ≥ 2 punkty występującą do tygodnia 2) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinoi. (6) zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (cykl 1) wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL15r.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).
Akronim badania: Howard 2019 NCT02965573 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę argenx BVBA (Zwijnaarde, Belgia)	Badanie 2 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie Interwencja: Efgartigimod IV Komparator: Placebo Czas obserwacji: 80 dni Hipoteza: Brak	Kryteria włączenia: - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi, - diagnoza gMG, - dodatni wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał anti-AChR w wywiadzie, - upośledzona aktywność życiowa zdefiniowana jako Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) wynik 5 lub wyższy w badaniu przesiewowym i wyjściowym, przy czym ponad 50% wyniku można przypisać elementom niezwiązanym z gałką oczną, - choroba klasy II-IVa zgodnie z systemem klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), - pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę standardowego leczenia MG przed randomizacją. Kryteria wykluczenia: - pacjenci, którzy w wywiadzie mieli nowotwory złośliwe, w tym złośliwy grasiczak, - osoby, u których wykonano tymektomię <3 miesiące przed badaniem przesiewowym, - osoby, które stosowały przeciwciało monoklonalne do immunomodulacji w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką (lub w przypadku wcześniejszego leczenia rytuksymabem z liczbą CD19 poniżej normy), - osoby, które przyjmowały jakąkolwiek terapię biologiczną lub lek badany w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku przed badaniem przesiewowym, - osoby, które otrzymały immunoglobulinę dożylną lub domięśniową lub plazmaferezę/wymianę osocza w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub osoby z MGFA klasy I (ograniczona choroba oczu), klasa IVb (ciężka choroba opuszkowa) lub klasa V (przełom miasteniczny). Liczba pacjentów: N=24 (ITT) Interwencja: n=12 Komparator: n=12	Pierwszorzędowy: bezpieczeństwo i tolerancja Pozostałe: zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia (wizyta 16) wyników ciężkości choroby w skalach: MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL15r, oraz ocena markerów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
Akronim badania: CHAMPION MG NCT03920293 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę Alexion, AstraZeneca Rare Disease (Boston, USA)	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie Interwencja: Rawulizumab Komparator: Placebo Czas obserwacji: 26 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - pacjenci z miastenią gravis (MG) z przeciwciałami anti-AChR, w wieku ≥ 18 lat i o masie ciała ≥ 40 kg, - rozpoznanie MG co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - klasyfikacja kliniczna wg Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II-IV w badaniu przesiewowym, - wynik w skali MG-ADL ≥ 6 punktów w badaniu przesiewowym i podczas randomizacji, - dodatni wynik badania serologicznego na obecność przeciwciał anti-AChR, potwierdzony w laboratorium centralnym metodą testu wiązania ligandu (ang. <i>ligand-binding assay</i>), - szczepienie przeciwko zakażeniom meningokokowym w okresie do 3 lat przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem,	Pierwszorzędowy: zmiana względem wartości wyjściowej w całkowitym wyniku MG-ADL po 26 tygodniach Pozostałe: (1) zmiana względem wartości wyjściowej w całkowitym wyniku QMG, (2) analiza odsetka odpowiedzi dla całkowitego wyniku QMG (poprawa o ≥ 5 punktów względem wartości wyjściowej), (3) zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku MG-QoL15r, (4) zmiana względem wartości wyjściowej w wyniku Neuro-QoL Fatigue,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- dopuszczalne było kontynuowanie terapii w stabilnych dawkach: leków immunosupresyjnych (w tym doustnych glikokortykosteroidów) lub inhibitorów cholinesterazy. Kryteria wykluczenia: - aktywny lub nieleczone grasiczak, - w wywiadzie występował rak grasicy lub inny nowotwór grasicy (chyba że został uznany za wyleczony po odpowiednim leczeniu, bez oznak nawrotu przez ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym), - przebyta tymektomia w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - zakażenie <i>Neisseria meningitidis</i> w wywiadzie, - otrzymywanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) lub wymiana osocza (PLEX) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - stosowanie rytuksymabu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - wcześniejsza terapia inhibitorem dopełniacza (np. eculizumabem). Liczba pacjentów: N=175 Interwencja: n=86 Komparator: n=89	(5) analiza odsetka odpowiedzi dla całkowitego wyniku MG-ADL (poprawa o ≥ 3 punkty względem wartości wyjściowej).
Akronim badania: MycarinG Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez UCB Pharma.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja: Rozanoliksyzumab Komparator: Placebo Czas obserwacji: 14 tygodni Hipoteza: Superiority	Kryteria włączenia: - Uczestnik badania musiał mieć ≥ 18 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody. Uwaga: W Japonii uczestnicy musieli mieć ≥ 18 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody, a jeśli uczestnik miał < 20 lat, pisemną świadomą zgodę uzyskiwano zarówno od uczestnika, jak i jego przedstawiciela prawnego. - Uczestnik ma udokumentowane rozpoznanie gMG (uogólnionej miastonii) podczas pierwszej wizyty, oparte na historii choroby uczestnika i poparte wcześniejszymi badaniami. - Uczestnik ma potwierdzony dodatni wynik autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK podczas badania przesiewowego. Obecność autoprzeciwciał mogła zostać potwierdzona powtórным testem podczas pierwszej wizyty. - Uczestnik ma klasę MGFA II do IVa podczas pierwszej wizyty. - Uczestnik miał wynik MG-ADL wynoszący co najmniej 3 (z ≥ 3 punktami z objawów pozaokowych) oraz wynik QMG wynoszący co najmniej 11 podczas pierwszej wizyty i na wizycie wyjściowej (druga wizyta). - Uczestnik jest rozważany przez Badacza do dodatkowego leczenia, takiego jak IVIg (dożylnie immunoglobuliny) lub PEX (plazmafereza). - Masa ciała ≥ 35 kg podczas pierwszej wizyty.	Pierwszorzędowy: - Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43 w skali MG-ADL Pozostałe: - Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43 w skali MGC - Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43 w skali QMG - Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43 w skali PRO objawów miastonii - Odpowiedź MG-ADL (klinicznie istotna poprawa ≥ 2 punkty) w dniu 43 - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Uczestnicy mogli być płci męskiej lub żeńskiej, z następującymi wymaganiami: ○ Uczestnik płci męskiej musi zgodzić się na stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce leku badanego oraz powstrzymać się od oddawania nasienia w tym okresie. ○ Uczestniczka płci żeńskiej kwalifikowała się do udziału, jeśli nie była w ciąży, nie karmiła piersią i spełniała co najmniej jeden z poniższych warunków: ▪ Nie jest kobietą w wieku rozrodczym, LUB ▪ Jest kobietą w wieku rozrodczym, która zgodziła się przestrzegać wytycznych antykoncepcyjnych w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce leku badanego. Musiała mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas pierwszej wizyty, potwierdzony jako ujemny testem z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku badanego na drugiej wizycie. Zdolność do udzielenia podpisanej świadomej zgody, obejmującej zgodność z wymaganiami i ograniczeniami wymienionymi w formularzu świadomej zgody oraz w protokole. Kryteria wykluczenia: • Uczestnik miał jakikolwiek stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza mógłby zagrozić lub osłabić zdolność uczestnika do udziału w badaniu. • Uczestnik miał w wywiadzie zaburzenia związane z używaniem alkoholu lub innych substancji (zgodnie z DSM-5) w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą. • Uczestnik miał znaną nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku badanego lub leków porównawczych wymienionych w protokole. • Uczestnik miał znaną w wywiadzie hiperprolinemię, ponieważ L-prolina jest składnikiem preparatu rozanoliksyzumabu.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Uczestnik ma klinicznie istotne aktywne zakażenie (np. sepsę, zapalenie płuc lub ropień) w opinii badacza, albo miał poważne zakażenie (skutkujące hospitalizacją lub wymagające pozajelitowego leczenia antybiotykami) w ciągu 6 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego. • Uczestnik ze znanym zakażeniem gruźlicą, o wysokim ryzyku nabycia zakażenia gruźlicy, z utajonym zakażeniem gruźliczym lub z aktualnym/przebyłym zakażeniem prątkami niegruźliczym był wykluczony. • Uczestnik wcześniej otrzymywał rozanoliksyzumab. • Uczestnik otrzymał szczepionkę żywą w ciągu 8 tygodni przed drugą Wizytą lub zamierzał przyjąć szczepionkę żywą w trakcie badania albo w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce leku badanego. • Uczestnik był leczony zakazanymi lekami immunosupresyjnymi, biologicznymi lub innymi terapiami w okresie krótszym niż wymagany okres bez leczenia. • Uczestnik był leczony jakimkolwiek lekiem biologicznym innym niż wymienione poniżej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub w okresie 5 okresów półtrwania przed drugą wizytą, w zależności od tego, który był dłuższy. ○ Leki immunosupresyjne ▪ Cyklofosfamid (Cytosan®) - 6 miesięcy ▪ Pimekrolimus (Elidel®) - 4 tygodnie ▪ Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) - 12 tygodni ○ Leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne) ▪ Abatacept (CTLA-4-Ig) (Orencia®) - 6 miesięcy ▪ Ekulizumab (Soliris®) - 3 miesiące ▪ Belimumab (Benlysta®) - 6 miesięcy ▪ Golimumab (Simponi®) - 6 miesięcy ▪ Natalizumab (Tysabri®) - 6 miesięcy ▪ Ofatumumab (Arzerra) - 6 miesięcy	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		▪ Rytuksymab (Rituxan®) - 6 miesięcy lub 12 miesięcy, jeśli limfocyty B nie wróciły do normy ▪ Okrelizumab (Ocrevus®) - 6 miesięcy lub 12 miesięcy, jeśli limfocyty B nie wróciły do normy ▪ TACI-Ig (Atacicept) - 10 miesięcy ▪ Weltuzumab - 6 miesięcy ○ Inne leki biologiczne - 3 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który dłuższy) przed wizytą wyjściową ▪ Inebilizumab - 6 miesięcy (przed wizytą wyjściową) i limfocyty B w normie ○ Inne ▪ Immunoglobulina dożylna lub podskórna - 4 tygodnie ▪ IPP-201101 (Lupuzor™) - 3 miesiące ▪ PEX (plazmafereza) - 4 tygodnie. • Uczestnik był wcześniej leczony rytuksymabem w ciągu 6 miesięcy przed drugą wizytą lub był leczony rytuksymabem w ciągu 12 miesięcy przed drugą Wizytą, a monitorowanie limfocytów B wykazało, że nie wróciły one do normy. • Uczestnik przeszedł tymektomię w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub miał grasiczaka w dowolnym momencie, który wymagał chemioterapii i/lub radioterapii przed pierwszą Wizytą. • Uczestnik miał którekolwiek z następujących aktywnych zaburzeń przewodu pokarmowego: nieswoiste zapalenie jelit, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków. • Uczestnik brał udział w innym badaniu produktu badanego i/lub wyrobu badanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy lub obecnie uczestniczył w takim badaniu. • Uczestnik był wcześniej randomizowany w bieżącym badaniu. Ponowny przesiew uczestników, którzy nie przeszli przesiewu, był dozwolony po wcześniejszej konsultacji i za zgodą Monitora Medycznego.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Uczestnik doświadczył reakcji nadwrażliwości po ekspozycji na inne leki anty-FcRn. • Uczestnik z ciężkim osłabieniem (definiowanym jako stopień 3 w skali MG-ADL) dotyczącym mięśni ustnogiardłowych lub oddechowych, albo z przełomem miastenicznym lub zagrażającym przełomem podczas Wizyty 1 lub Wizyty 2. • Uczestnik miał poziom całkowitego IgG w surowicy $\leq 5,5$ g/l. • Uczestnik miał bezwzględną liczbę neutrofilów < 1500 komórek/mm³. • Uczestnik miał jakąkolwiek nieprawidłowość laboratoryjną, która w opinii Badacza jest klinicznie istotna, nie ustąpiła do momentu randomizacji i mogłaby zagrozić lub osłabić zdolność uczestnika do udziału w badaniu. • Uczestnik ma 12-odprowadzeniowe EKG z wynikami uznanymi za klinicznie istotne po ocenie medycznej. Istotność kliniczną wyników oceniał Badacz w celu ustalenia kwalifikacji, a wszelkie wątpliwości dotyczące kontynuacji udziału uczestnika należało konsultować z Monitorem Medycznym. • Uczestnik miał niewydolność nerek, definiowaną jako współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 45 ml/min/1,73 m² podczas Wizyty 1. • Aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub fosfataza alkaliczna (ALP) były $> 3 \times$ górna granica normy (ULN), albo bilirubina $> 1,5 \times$ ULN (izolowana bilirubina $> 1,5 \times$ ULN była dopuszczalna, jeśli bilirubinę frakcjonowano, a bilirubina bezpośrednia wynosiła $< 35\%$). Jeśli uczestnik miał podwyższoną wyłącznie bilirubinę całkowitą (TBL) $> ULN$ i $< 1,5 \times$ ULN, należało frakcjonować bilirubinę w celu identyfikacji możliwego niezdiagnozowanego zespołu Gilberta (tj. bilirubina bezpośrednia $< 35\%$). U randomizowanych uczestników z wynikiem wyjściowym $> ULN$ dla ALT, AST, ALP lub TBL, ale $< 1,5 \times$ ULN, należało ustalić i zapisać w eCRF wyjściowe rozpoznanie i/lub przyczynę każdego klinicznie istotnego podwyższenia. Jeśli uczestnik miał $> ULN$ ALT, AST lub ALP niespełniające limitu wykluczenia podczas Wizyty 1, badania należało powtórzyć, jeśli to możliwe, przed podaniem leku, aby upewnić się, że nie ma dalszego klinicznie istotnego wzrostu. W przypadku klinicznie istotnego wzrostu włączenie uczestnika należało omówić z Monitorem Medycznym. Badania z wynikiem ALT, AST lub ALP do 25% powyżej limitu wykluczenia ($> 3 \times$ ULN) należało powtórzyć raz w celu potwierdzenia. Dotyczyło to również ponownego przesiewu. • Obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) podczas Wizyty 1.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas Wizyty 1 lub w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Uczestnicy z dodatnim wynikiem przeciwciał HCV z powodu wcześniej przebytej, ustąpionej choroby mogli być włączeni tylko wtedy, gdy uzyskano potwierdzający ujemny wynik testu RNA HCV. • Dodatni wynik testu RNA wirusa zapalenia wątroby typu C podczas Wizyty 1 lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku. Test ten był opcjonalny, a uczestnik z ujemnym wynikiem przeciwciał HCV nie musiał dodatkowo przechodzić testu RNA HCV. • Aktualna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych wg oceny Badacza, definiowana obecnością wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hypoalbuminemii, żylaków przelyku lub żołądka, utrzymującej się żółtaczkę lub marskości. Definicja ta wykluczała stabilne stany wątrobowo-żółciowe, w tym zespół Gilberta i bezobjawową kamice żółciową. • Uczestnik uzyskał dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV). • Uczestnik miał aktualny lub przebyty w wywiadzie pierwotny niedobór odporności. • 30a. Uczestnik miał aktywną chorobę nowotworową lub chorobę nowotworową w wywiadzie w ciągu 5 lat przed wejściem do badania (przed Wizytą 1), z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry albo raka in situ szyjki macicy, które zostały definitywnie wyleczone standardowymi metodami. • Uczestnik miał zaplanowany planowy zabieg chirurgiczny w ciągu 4 miesięcy po Wizycie 1. • Uczestnik miał w wywiadzie przeszczep narządu łitego lub przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych/szpiku. • Uczestnik ma skorygowany odstęp QT wg wzoru Fridericii (QTcF) >450 ms (mężczyźni) lub odstęp QT (QTc) >470 ms (kobiety) albo QTc >480 ms u uczestników z blokiem odnogi pęczka Hisa. • Uczestnik nie był uznany za zdolnego do przestrzegania harmonogramu wizyt w protokole lub przyjmowania leków, według oceny Badacza. • Uczestniczka, która uzyskała dodatni wynik testu ciążowego, planowała zajść w ciążę podczas udziału w badaniu lub karmiła piersią.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Uczestnik miał w wywiadzie życiowym próbę samobójczą (w tym aktywną, przerwana lub zaniechaną próbę) albo miał myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, na co wskazywała pozytywna odpowiedź (Tak) na pytanie 4 lub 5 skali Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). - Uczestnik z aktualnym lub przebytym w wywiadzie niedoborem IgA. Uczestnik z usunięciem śledziony (splenektomią) w wywiadzie. Liczba pacjentów: N=119 Interwencja: n=60 Komparator: n=59	

AChE - acetylocholinoesteraza (ang. *acetylcholinesterase*), AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*), AChR-Ab - przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*), ADA - przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*), EKG - elektrokardiogram (ang. *electrocardiogram*), gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*), HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IgG - immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*), IgA - immunoglobulina A (ang. *immunoglobulin A*), IMP - badany produkt leczniczy (ang. *investigational medicinal product*), ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*), IV - dożylny (ang. *intravenous*), IVIg - immunoglobulina podawana dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulin*), MG - miastenia gravis (ang. *myasthenia gravis*), MG-ADL - Skala codziennego funkcjonowania w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), MGFA - Klasyfikacja Amerykańskiej Fundacji Miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America classification*), MGC - złożona skala miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*), MG-QoL15r - Zrewidowana 15-punktowa Skala Jakości Życia w Miastonii (ang. *revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale*), NAb - przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralizing antibodies*), NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *non-steroidal immunosuppressive therapy*), PLEX - plazmaferoza (ang. *plasma exchange*), QMG - ilościowa skala miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*), rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. *recombinant human hyaluronidase PH20*), SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*), SC - podskórny (ang. *subcutaneous*), MuSK - kinaza specyficzna mięśni (ang. *muscle-specific kinase*), DSM-5 - Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie 5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), FcRn - receptor Fc noworodkowy (ang. *neonatal Fc receptor*), eCRF - elektroniczna karta raportu przypadku (ang. *electronic Case Report Form*), GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*), ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*), AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*), ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*), ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*), TBL - bilirubina całkowita (ang. *total bilirubin*), HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B surface antigen*), HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*), RNA - kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*), QTcF - skorygowany odstęp QT wg Fridericii (ang. *corrected QT interval by Fridericia*), QTc - skorygowany odstęp QT (ang. *corrected QT interval*), PRO - wynik zgłaszany przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome*).

3.5 Ocena jakości badań

Opracowania pierwotne, badania RCT

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2. narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2.). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;

- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono 3, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe (punkty końcowe wybrano m.in. w oparciu o zapisy wnioskowanego programu lekowego, tj. we wnioskowanym programie oceniana jest skala MG-ADL):

- zmiana od wartości wyjściowej wyniku w skali MG-ADL;
- odpowiedź w skali MG-ADL;
- bezpieczeństwo terapii.

Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

	Per protocol	Unikalne ID	ID badania	Interwen	Kompo	Punkt	Waga	Proces randomizacji	Odczytanie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
ADAPT-SC	Efgartigimod SC	Efgartigimod IV	Zmiana w skali MG-ADL	1	?	+	+	?	+	+	+	+	Niskie ryzyko
ADAPT-SC	Efgartigimod SC	Efgartigimod IV	Odpowiedź w skali MG-ADL	1	?	+	+	?	+	+	+	+	Pewne zastrzeżenia
ADAPT-SC	Efgartigimod SC	Efgartigimod IV	Bezpieczeństwo	1	?	+	+	?	+	+	+	+	Wysokie ryzyko
CHAMPION MG	Rawulizumab	Placebo	Zmiana w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
CHAMPION MG	Rawulizumab	Placebo	Odpowiedź w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
ADAPT	Efgartigimod IV	Placebo	Zmiana w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
ADAPT	Efgartigimod IV	Placebo	Odpowiedź w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
Howard 2019	Efgartigimod IV	Placebo	Zmiana w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
Howard 2019	Efgartigimod IV	Placebo	Odpowiedź w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
MycarinG	Rozanoliszumab	Placebo	Zmiana w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
MycarinG	Rozanoliszumab	Placebo	Odpowiedź w skali MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko

Poniżej podsumowano wyniki przeprowadzonej oceny z zakresu ocenianych punktów końcowych:

- porównanie efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV:

- badanie ADAPT-SC oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia w zakresie popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych;
- porównanie rawulizumab vs placebo:
 - badanie CHAMPION MG oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych;
- porównanie efgartigimod IV vs placebo:
 - badanie ADAPT oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych;
 - badanie Howard 2019 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych;
- porównanie rozanoliksyzumab vs placebo:
 - badanie MycarinG oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Szczegółowe wyniki oceny jakości poszczególnych badań RCT według skali RoB 2 przedstawiono w Aneksie 10.

Opracowania wtórne

Ocenę jakości zidentyfikowanego opracowania wtórnego przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Zgodnie z przeprowadzoną analizą, publikacja Smith 2024 uzyskała krytycznie niską ocenę jakości, co wynikało m.in. z braku listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieprzedstawienia kompleksowej strategii wyszukiwania literatury. Szczegółową ocenę przedstawiono w Aneksie 11.

Badania bez randomizacji – badania RWE

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji oraz badań retrospektywnych należy przeprowadzić przy użyciu kwestionariusza *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Analiza włączonego badania retrospektywnego wskazuje na jego niską wiarygodność, głównie ze względu na brak grupy kontrolnej oraz niewielką liczebność analizowanych populacji. Badanie Yoshikawa 2025 uzyskało 4 punkty w skali NOS.

Badanie King 2024 zostało opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Ze względu na ograniczony zakres dostępnych informacji, uniemożliwiający pełną ocenę metodologiczną, nie podlegało ono formalnej ocenie jakości w skali NOS.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przedstawiony zakres danych, ze względu na zgodność populacji pacjentów włączonych do analizowanych badań z populacją docelową określoną w niniejszej analizie, umożliwia uogólnienie wniosków płynących z analizy na warunki rzeczywistej praktyki klinicznej.

Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, a także uwzględnione w niniejszej analizie efektywności klinicznej, mają istotne znaczenie kliniczne w kontekście leczenia miastonii. Odnoszą się one bezpośrednio do przebiegu ocenianej jednostki

chorobowej oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Jednocześnie stanowią kluczowe elementy oceny skuteczności terapii w procesie podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących wyboru lub finansowania danej technologii medycznej. Zastosowane punkty końcowe są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Vyvgart] oraz pozostają zgodne z zaleceniami obowiązujących wytycznych klinicznych.

Do niniejszego przeglądu dotyczącego efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w amputkostrzykawce włączono badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano ocenianą interwencję z uwzględnionym komparatorem, tj. efgartigimodem alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej (badanie ADAPT-SC). W badaniu ADAPT-SC część wyników przedstawiono również dla subpopulacji pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (populacja AChR-Ab+). Badanie to oceniono jako obarczone pewnym ryzykiem błędu systematycznego. Włączono również cztery wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne, wykorzystane na użytek porównania pośredniego (ADAPT i Howard 2019 porównujące efgartigimod dożylny vs placebo, CHAMPION MG porównujące rawulizumab vs placebo, MycarinG porównujący rozanoliksyzumab vs placebo) i oceniono jako badania z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Dodatkowo uwzględniono wyniki badania otwartego będącego przedłużeniem badania ADAPT-SC (ADAPT-SC+), którego celem była dalsza ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w dłuższym okresie obserwacji. Należy jednak podkreślić, że otwarty charakter badania ADAPT-SC+ wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych oraz ograniczoną możliwością porównań względem komparatora.

Jednocześnie obserwowany kierunek efektów klinicznych pozostaje spójny pomiędzy analizowanymi punktami końcowymi oraz pomiędzy analizą populacji ogólnej i subpopulacji pacjentów AChR-Ab+. Zastosowane kryteria kwalifikacji pacjentów, schemat leczenia oraz wykorzystane miary efektów klinicznych są zgodne z podejściem stosowanym w badaniach dotyczących efgartigimodu alfa w leczeniu miastenii, co wspiera możliwość ekstrapolacji uzyskanych wyników na populację docelową.

4 Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach.

4.1 Heterogeniczność kliniczna

Analizowane próby kliniczne w badaniach włączonych do przeglądu różniły się nieco pod względem charakterystyki populacji, w tym wieku, płci, nasilenia choroby (klasyfikacja MGFA, wyjściowy wynik MG-ADL) oraz statusu serologicznego (status AChR-Ab+):

- Średni wiek pacjentów wynosił od 47,0 lat w badaniu ADAPT do 55,6 lat w CHAMPION MG, a odsetek kobiet wahał się od 51% (CHAMPION MG) do 67% (ADAPT). W badaniu MycarinG średni wiek w populacji ogólnej wynosił 50,4-53,2 roku w zależności od ramienia. Dla podgrupy AChR-Ab+ raportowano natomiast wiek w chwili rozpoznania choroby, a nie wiek w momencie randomizacji, dlatego parametr ten nie był bezpośrednio porównywalny z pozostałymi badaniami.
- Rozkład ciężkości choroby według klasyfikacji MGFA różnił się między badaniami - w ADAPT, MycarinG, ADAPT SC i CHAMPION MG dominowali pacjenci klasy III, podczas gdy w Howard 2019 dominowali pacjenci klasy II. Udział pacjentów klasy IV był najwyższy w badaniu CHAMPION MG (6,3%).
- Wyjściowy wynik w skali MG-ADL był najwyższy w badaniach ADAPT i CHAMPION MG, a najniższy w badaniu Howard 2019 i MycarinG.
- Ponadto w ADAPT SC, ADAPT i MycarinG odsetek pacjentów AChR-Ab+ był niższy niż w Howard 2019 i CHAMPION MG, gdzie wszyscy pacjenci byli AChR-Ab+.

W celu analizy wyników w jak najbardziej zbliżonych populacjach, wyniki badań analizowano dla uczestników AChR-Ab+, zgodnie z populacją docelową określoną we wnioskowanym wskazaniu. Zestawienie różnic w charakterystyce populacji zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Charakterystyka populacji w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych[^].

Porównanie		EFG SC vs EFG IV	EFG IV vs placebo		RAW vs placebo	ROZ vs placebo
Badanie		ADAPT SC (N=91)	ADAPT (N=129)	Howard 2019 (N=24)	CHAMPION MG N=175	MycarinG AChR-Ab+ (N=119)
Średni wiek, lata		54,2	47,0	49,4	55,6	NR**
Odsetek płci żeńskiej		56,0%	66,7%	62,5%	51,0%	62,2%
Klasyfikacja MGFA	II	42 (46,2%)	53 (41,1%)	13 (54,2%)	78 (44,6%)	48 (40,3%)
	III	46 (50,5%)	71 (55,1%)	10 (41,7%)	86 (49,1%)	65 (54,6%)
	IV	3(3,3%)	5 (3,9%)	1 (4,2%)	11 (6,3%)	3 (2,5%)
Wyjściowy wynik w skali MG-ADL		8,6 ± 2,6 (SC, n=45) 8,3 ± 2,5 (IV, n=46)*	9,0 ± 2,5 (IV, n=65) 8,6 ± 2,1 (placebo, n=64)*	8,0 ± 2,6	9,0 ± 2,5	8,0 (3,6) (ROZ, n=60) 8,4 (3,4) (placebo, n=59)*
Status AChR-Ab+		91/110 (82,7%)	129/167 (77,2%)	24 (100%)	175 (100%)	119/133 (89,5%)

AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); EFG IV - efgartigimod w postaci dożylny; EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej; IV - dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL - Miastonia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA - *Myasthenia Gravis Foundation of America*; RAW - rawulizumab, SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab.

[^] dane demograficzne przedstawiono dla pacjentów AChR-Ab+.

* w badaniu ADAPT-SC, ADAPT i MycarinG nie raportowano wyjściowego wyniku w skali MG-ADL w odniesieniu do wszystkich uczestników badania, dlatego wyniki przedstawiono dla dwóch oddzielnych ramion.

** w podgrupie AChR-Ab+ badania MycarinG nie raportowano wieku w momencie randomizacji, raportowano średni wiek w chwili rozpoznania choroby. Średni łączny wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 51,8 lat – dane dla wszystkich pacjentów

4.2 Heterogeniczność metodyczna

Miedzy włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Najważniejsze różnice dotyczyły projektu badań, długości horyzontu obserwacji, schematów dawkowania, czasu oceny punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania i analizy. ADAPT-SC było badaniem nie gorszej skuteczności porównującym efgartigimod podskórny z dożylnym, natomiast ADAPT, Howard 2019, CHAMPION MG i MycarinG były badaniami kontrolowanymi placebo. MycarinG miało ponadto adaptacyjny, dwuetapowy projekt fazy III, a randomizację stratyfikowano według statusu AChR-Ab+ i MuSK-Ab+.

Jedną z najważniejszych zidentyfikowanych różnic był horyzont badania oraz długość aktywnego cyklu leczenia. W ADAPT-SC i badaniu Howard 2019 stosowano cztery cotygodniowe dawki efgartigimodu. W badaniu MycarinG rozanoliksyzumab podawano raz w tygodniu przez 6 tygodni, po czym następował 8-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu CHAMPION MG stosowano natomiast ciągły schemat leczenia rawulizumabem obejmujący dawkę nasycającą, pierwszą dawkę podtrzymującą w dniu 15 i kolejne dawki podtrzymujące co 8 tygodni. Dane dotyczące horyzontu badań podsumowano w Tab. 13.

Tab. 13. Horyzont czasowy badań.

Badanie	ADAPT-SC	ADAPT	Howard 2019	CHAMPION MG	MycarinG
Horyzont badania	10 tygodni	26 tygodni	11 tygodni	26 tygodni	14 tygodni

W przypadku porównania efgartigimodu podskórnego z rawulizumabem wykorzystano punkty czasowe wspólne dla ADAPT-SC i CHAMPION MG, tj. 4. i 10. tydzień. W badaniu ADAPT-SC efgartigimod SC i IV podawano raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie prowadzono 7-tygodniową obserwację; zmiany wyników MG-ADL i QMG raportowano w tygodniach 1-8 oraz 10. W CHAMPION MG zmiany w skalach MG-ADL i QMG oceniano w tygodniach 1, 2, 4, 10, 12, 18 i 26. Wybór 4. i 10. tygodnia umożliwił zatem porównanie wyników w identycznych punktach kalendarzowych.

Należy jednak podkreślić, że znaczenie kliniczne tych punktów czasowych różniło się pomiędzy badaniami. W ADAPT-SC pomiar w 4. tygodniu odpowiadał zakończeniu pełnego, czterodawkowego cyklu efgartigimodu, natomiast w CHAMPION MG był wykonywany po podaniu dawki nasycającej oraz pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu/placebo. W ADAPT-SC pomiar w 10. tygodniu stanowił ostatni raportowany punkt oceny w ramach pierwszego cyklu i okresu obserwacji. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najwcześniejszy moment rozpoczęcia kolejnego cyklu efgartigimodu wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu poprzedniego cyklu, dlatego w praktyce klinicznej przed 10. tygodniem mogło już dojść do rozpoczęcia kolejnego cyklu, choć w samym ADAPT-SC po początkowym cyklu nie podawano kolejnych dawek. W CHAMPION MG ocena w 10. tygodniu przypadła na czas podania kolejnej dawki podtrzymującej rawulizumabu zgodnie ze schematem dawkowania. Różnice te stanowią źródło heterogeniczności metodycznej i ograniczają bezpośrednią interpretację porównywanych efektów jako uzyskanych na identycznym etapie leczenia.

W przypadku porównania efgartigimodu podskórnego z rozanoliksizumabem nie wybrano identycznych punktów kalendarzowych, lecz punkty odpowiadające zakończeniu pełnego cyklu leczenia oraz jednakowemu odstępowi od zakończenia aktywnego podawania leku. Dla efgartigimodu uwzględniono 4. tydzień, odpowiadający zakończeniu czterodawkowego cyklu, oraz 10. tydzień, czyli 6 tygodni po jego zakończeniu. Dla rozanoliksizumabu uwzględniono odpowiednio 6. tydzień, odpowiadający zakończeniu sześciodawkowego cyklu, oraz 12. tydzień, czyli 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Podejście to zwiększa porównywalność etapu terapii, ale nie eliminuje heterogeniczności wynikającej z różnej liczby podań i różnego czasu od rozpoczęcia leczenia.

W analizowanych badaniach zidentyfikowano również różnice w sposobie analizy wyników. W MycarinG zmiany wyników MG-ADL i QMG w podgrupie AChR-Ab+ przedstawiano jako skorygowane średnie najmniejszych kwadratów (LSM) oszacowane w modelu dla pomiarów powtarzanych. Z tego względu w analizie wykorzystywano bezpośrednio różnice pomiędzy grupami i przedziały ufności raportowane przez autorów, bez samodzielnego odtwarzania wariancji różnicy na podstawie błędów standardowych poszczególnych LSM. Proste obliczenia zakładające niezależność estymat nie uwzględniałyby ich kowariancji w ramach wspólnego modelu i mogłyby prowadzić do odmiennych wyników.

Kluczowa różnica w definicjach dotyczyła odpowiedzi na leczenie w skalach MG-ADL i QMG.

- W ADAPT-SC i ADAPT odpowiedź w skali MG-ADL definiowano jako poprawę o co najmniej 2 punkty utrzymującą się przez minimum 4 kolejne tygodnie, z początkiem odpowiedzi nie później niż tydzień po czwartym podaniu leku. W przypadku QMG wymagano poprawy o co najmniej 3 punkty utrzymującej się przez 4 kolejne tygodnie. Definicje te odpowiadały klinicznie istotnej poprawie, ale uwzględniały dodatkowo wymóg trwałości odpowiedzi.
- W badaniu CHAMPION MG zastosowano bardziej konserwatywne progi punktowej odpowiedzi: poprawę całkowitego wyniku MG-ADL o co najmniej 3 punkty oraz wyniku QMG o co najmniej 5 punktów. Ponadto odpowiedź oceniano w odmiennym horyzoncie czasowym, w tym w 26. tygodniu. Ze względu na różnice w progach oraz czasie oceny nie przeprowadzono porównania pośredniego dla responderów pomiędzy efgartigimodem i rawulizumabem.
- W badaniu MycarinG odpowiedź na leczenie oceniano punktowo w danym terminie i definiowano jako poprawę wyniku MG-ADL o co najmniej 2 punkty oraz poprawę wyniku QMG o co najmniej 3 punkty, bez wymogu utrzymania odpowiedzi przez 4 kolejne tygodnie. Definicje te nie odpowiadały zatem definicji trwałego respondera stosowanej w ADAPT i ADAPT-SC, lecz były zgodne z punktami końcowymi dotyczącymi odsetka uczestników z poprawą MG-ADL o ≥ 2 punkty i QMG o ≥ 3 punkty w konkretnym punkcie czasowym. Do porównania z rozanoliksizumabem wykorzystywano właśnie te punktowe wyniki, a nie trwałą odpowiedź na leczenie.

Podsumowując, w porównaniu z rawulizumabem zastosowano wspólne punkty kalendarzowe 4. i 10. tygodnia, mimo że odpowiadały one różnym etapom schematów dawkowania. W porównaniu z rozanoliksizumabem zastosowano natomiast punkty odpowiadające zakończeniu pełnego cyklu i 6-tygodniowej obserwacji po cyklu, tj. 4. i 10. tydzień dla

efgartigimodu oraz 6. i 12. tydzień dla rozanoliksyzumabu. Oba podejścia ograniczały wybrane aspekty heterogeniczności metodycznej.

4.3 Heterogeniczność statystyczna

Formalną ocenę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono dla porównania efgartigimodu dożylnego z placebo, dla którego dostępne były wyniki dwóch badań: ADAPT oraz Howard 2019. W przypadku pozostałych bezpośrednich porównań uwzględnionych w porównaniach pośrednich dane pochodziły z pojedynczych badań, dlatego nie było możliwe oszacowanie zmienności efektów między badaniami za pomocą statystyki I^2 ani testu Q Cochрана.

W metaanalizach badań ADAPT i Howard 2019 nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej dla żadnego z analizowanych punktów końcowych:

- Dla zmiany wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu uzyskano wartość I^2 równą 0%, a wynik testu Q Cochрана nie wskazywał na istotną niejednorodność wyników badań ($x^2 = 0,69$; $p = 0,41$). Analogiczne wyniki odnotowano dla zmiany wyniku MG-ADL w 10. tygodniu: $I^2 = 0\%$, $x^2 = 0,41$; $p = 0,52$.
- Również w przypadku zmiany wyniku w skali QMG nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej. W 4. tygodniu wartość I^2 wynosiła 0%, przy $x^2 = 0,79$ i $p = 0,37$, natomiast w 10. tygodniu I^2 wynosiło 0%, przy $x^2 = 0,30$ i $p = 0,58$. Kierunek efektu był zgodny w obu badaniach i wskazywał na większą redukcję wyniku MG-ADL oraz QMG w grupie efgartigimodu IV niż w grupie placebo. Estymaty z badania Howard 2019 charakteryzowały się jednak szerszymi przedziałami ufności, co wynikało przede wszystkim z niewielkiej liczby próby.
- Brak heterogeniczności statystycznej stwierdzono także dla binarnego punktu końcowego dotyczącego odsetka pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty w 4. tygodniu. W analizie przeprowadzonej z zastosowaniem ilorazu szans uzyskano $I^2 = 0\%$, $x^2 = 0,32$ oraz $p = 0,57$. W analizie wykorzystującej różnicę ryzyka wartość I^2 również wynosiła 0%, przy $x^2 = 0,35$ i $p = 0,55$. Wyniki obu badań były zgodne co do kierunku efektu i wskazywały na większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy MG-ADL w grupie efgartigimodu IV niż w grupie placebo.

Podsumowując, w metaanalizach badań ADAPT i Howard 2019 nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej dla żadnego z analizowanych wyników. W odniesieniu do pozostałych ogniów porównań pośrednich – efgartigimod SC vs efgartigimod IV, rawulizumab vs placebo oraz rozanoliksyzumab vs placebo – nie przeprowadzono formalnej oceny heterogeniczności statystycznej, ponieważ każde z tych porównań było reprezentowane przez pojedyncze badanie. Potencjalną niejednorodność oceniano zatem jakościowo na podstawie różnic klinicznych i metodycznych, takich jak charakterystyka populacji, długość cyklu leczenia, schemat dawkowania, punkty czasowe pomiaru oraz definicje punktów końcowych.

4.4 Podsumowanie

Pomiędzy badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne i metodyczne dotyczące m.in. charakterystyki populacji, nasilenia choroby, statusu AChR-Ab+, schematów dawkowania, długości leczenia i obserwacji oraz definicji punktów końcowych. W celu zwiększenia porównywalności analizowano, o ile było to możliwe, wyniki dla populacji AChR-Ab+ oraz dobierano punkty czasowe odpowiadające zakończeniu leczenia i porównywalnym okresom obserwacji.

Formalna ocena heterogeniczności statystycznej była możliwa jedynie dla metaanalizy badań ADAPT i Howard 2019. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych uzyskano $I^2 = 0\%$, co wskazywało na brak wykrytej heterogeniczności statystycznej. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na małą liczbę badań i niewielką liczebność próby w badaniu Howard 2019.

Podsumowując, nie stwierdzono istotnej heterogeniczności statystycznej, jednak obecne różnice kliniczne i metodyczne mogą wpływać na przechodność i interpretację wyników porównań pośrednich.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Efgartigimod alfa podskórny vs efgartigimod alfa dożylny

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dotyczące ocenianej interwencji - ADAPT-SC, w którym bezpośrednio porównano podskórną i dożylną postać efgartigimodu alfa.

ADAPT-SC to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III, zaprojektowane w celu oceny nie gorszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) podskórnego efgartigimodu alfa PH20 SC względem postaci dożylnej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG). Uczestników w stosunku 1:1 przydzielono do jednego cyklu leczenia obejmującego cztery cotygodniowe podania efgartigimodu alfa PH20 SC w dawce 1000 mg lub efgartigimodu alfa IV w dawce 10 mg/kg, po czym przeprowadzono 7-tygodniową obserwację. Badanie obejmowało zarówno pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+), jak i bez nich. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR, zgodnie z populacją docelową określoną we wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podskórną i dożylną postacią efgartigimodu alfa. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

5.1.1 Farmakodynamika

Efgartigimod alfa działa poprzez blokowanie receptora FcRn, co prowadzi do degradacji patogennych autoprzeciwciał IgG, odpowiedzialnych za objawy miastenii. Skuteczność kliniczna tego leku jest związana z obniżeniem poziomu całkowitego IgG oraz przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab). Dlatego celem badania ADAPT-SC było wykazanie, że nowa postać podskórna wywołuje podobny efekt farmakodynamiczny jak postać dożylna.

Farmakodynamikę analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- Zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej;
- Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.

5.1.1.1 Zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ADAPT-SC była procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu (tydzień po czwartej dawce), wykorzystana do wykazania nie gorszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) efgartigimodu alfa PH20 SC w dawce 1000 mg względem efgartigimodu alfa IV w dawce 10 mg/kg u uczestników z uogólnioną miastenią.

Ponieważ górna granica 95% przedziału ufności była mniejsza niż 10% (z góry określony margines hipotezy *non-inferiority*), wyniki z badania ADAPT-SC wykazały, że terapia efgartigimodem alfa SC nie jest istotnie gorsza od terapii efgartigimodem alfa IV, co wskazuje, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania ADAPT-SC został osiągnięty.

Tab. 14. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu (populacja AChR-Ab+).

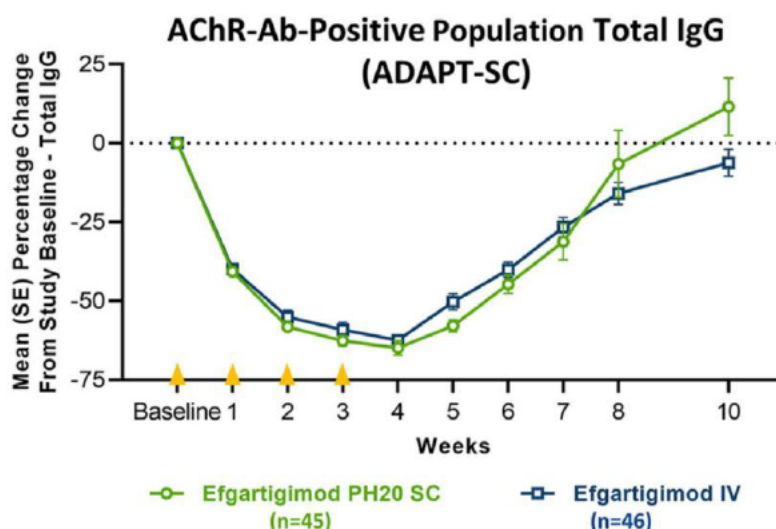
Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=41)		Efgartigimod alfa IV (N=43)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
4. tydzień	-66,9	9,41	-62,4	9,42	-4,50 (-8,53; -0,47)	0,031

IV - dożyły, SC - podskórny, SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD - średnia ważona różnica (ang. *mean difference*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia $\pm$ 95% CI) i pozostają z nimi spójne.

Tydzień po pierwszym podaniu średnia procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG wynosiła -40,8% w grupie otrzymującej efgartigimod alfa PH20 SC oraz -39,7% w grupie otrzymującej efgartigimod alfa IV (patrz Rys. 6). Całkowite stężenie IgG obniżało się dalej po każdym kolejnym podaniu, osiągając maksymalną redukcję w 4. tygodniu (tj. 1 tydzień po czwartej dawce). Ze względu na nieczytelność wykresu nie było możliwe odczytanie szczegółowych danych dla pozostałych punktów czasowych, które pozwoliłyby na obliczenie statystyk.

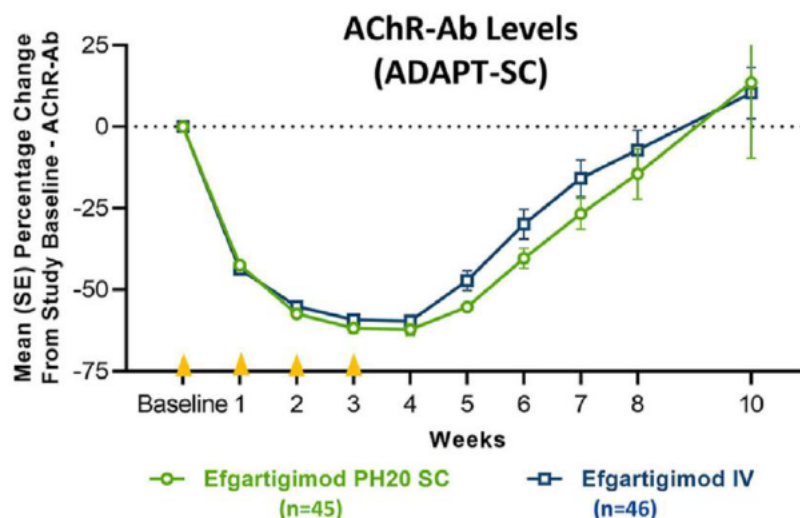
Rys. 6. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w czasie.



5.1.1.2 Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinu u uczestników AChR-Ab+

W badaniu ADAPT-SC zmiany poziomu AChR-Ab były podobne w grupach otrzymujących efgartigimod alfa SC i efgartigimod alfa IV (patrz Rys. 7), a maksymalne średnie obniżenie odnotowano w 4. tygodniu i wynosiło odpowiednio 62,2% oraz 59,6%.

Rys. 7. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinu u uczestników AChR-Ab+.



Jedynie w 5. tygodniu analizy odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu alfa SC. W przypadku pozostałych punktów czasowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinu u uczestników AChR-Ab+.

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
0. tydzień [^]	0,0	0,00	0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień [^]	-42,5	10,06	-43,7	10,51	1,20 (-3,03; 5,43)	0,579
2. tydzień [^]	-57,4	9,32	-55,1	10,31	-2,30 (-6,34; 1,74)	0,267
3. tydzień [^]	-61,8	10,73	-59,2	11,26	-2,60 (-7,12; 1,92)	0,262
4. tydzień	-62,2	11,81	-59,6	11,80	-2,60 (-7,45; 2,25)	0,296
5. tydzień	-55,3	10,20	-47,2	20,21	-8,10 (-14,66; -1,54)	0,017
6. tydzień	-40,4	21,00	-29,9	31,27	-10,50 (-21,42; 0,42)	0,063
7. tydzień	-26,7	31,93	-15,8	38,18	-10,90 (-25,35; 3,55)	0,143
8. tydzień	-14,5	52,46	-7,1	40,83	-7,40 (-26,74; 11,94)	0,455
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	13,5	155,36	10,3	53,24	3,20 (-44,73; 51,13)	0,896

Dane odczytane z CT: NCT04735432.

IV - dożylny, SC - podskórny, SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] podanie dawki leku

5.1.2 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL;
- Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali QMG;

- Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL;
- Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG;
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. *minimal symptom expression*).

5.1.2.1 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL

W zakresie zmiany wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL, nie odnotowano wyników istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 16.

Tab. 16. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania.

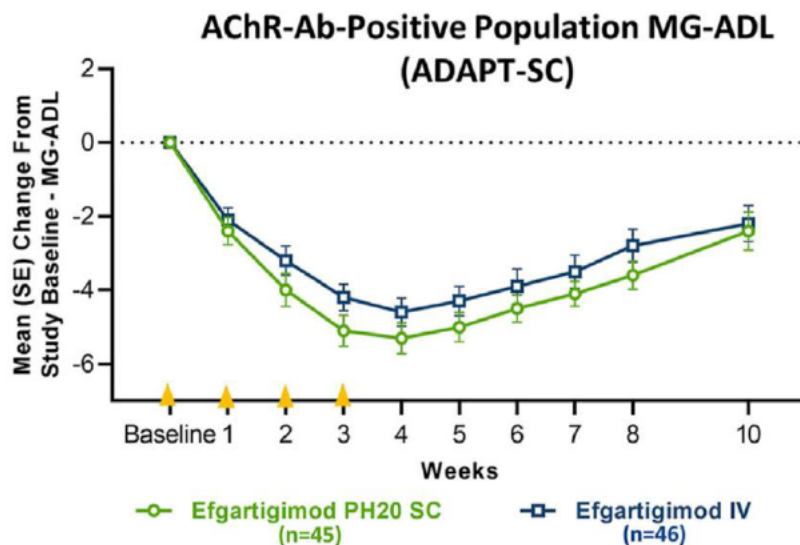
Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
0. tydzień [^]	0,0	0,00	0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień [^]	-2,40	2,41	-2,10	2,24	-0,30 (-1,26; 0,66)	0,541
2. tydzień [^]	-3,99	3,09	-3,20	2,65	-0,79 (-1,97; 0,39)	0,194
3. tydzień [^]	-5,10	2,75	-4,20	2,44	-0,90 (-1,97; 0,17)	0,103
4. tydzień	-5,30	2,82	-4,60	2,58	-0,70 (-1,81; 0,41)	0,220
5. tydzień	-5,00	2,62	-4,29	2,65	-0,71 (-1,79; 0,37)	0,201
6. tydzień	-4,50	2,41	-3,90	3,19	-0,60 (-1,76; 0,56)	0,314
7. tydzień	-4,11	2,21	-3,49	3,05	-0,62 (-1,71; 0,47)	0,270
8. tydzień	-3,58	2,68	-2,78	3,05	-0,80 (-1,98; 0,38)	0,187
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	-2,37	3,49	-2,17	3,26	-0,20 (-1,59; 1,19)	0,778

Dane odczytane z wykresu przy użyciu programu WebPlotDigitizer. Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności oraz SE z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia $\pm$ 95% CI/SE) i pozostają z nimi spójne. IV - dożyły, SC - podskórny, SE - błąd standardowy (ang. *standard error*), SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] podanie dawki leku

Klinicznie istotną poprawę (o ≥ 2 punkty w skali MG-ADL) obserwowano już po 1 tygodniu od pierwszego podania w obu ramionach badania ADAPT-SC, a maksymalną poprawę w wynikach MG-ADL odnotowano w 4. tygodniu (patrz Rys. 8), co było zgodne z maksymalnym obniżeniem całkowitego poziomu IgG.

Rys. 8. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL (populacja AChR-Ab+).



5.1.2.2 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG

W zakresie zmiany wyników ciężkości choroby w skali QMG, jedynie w 3. tygodniu analizy odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu alfa podawanego podskórnie. W pozostałych punktach czasowych nie odnotowano wyników istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 17.

Tab. 17. Zmiana wartości w skali QMG do 10. tygodnia badania.

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
0. tydzień [^]	0,0	0,00	0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień [^]	-3,29	3,76	-2,09	3,26	-1,20 (-2,65; 0,25)	0,107
2. tydzień [^]	-4,71	4,29	-3,60	3,26	-1,11 (-2,68; 0,46)	0,169
3. tydzień [^]	-6,10	4,76	-4,49	0,00*	-1,61 (-3,00; -0,22)	0,026
4. tydzień	-6,50	4,70	-5,40	3,59	-1,10 (-2,82; 0,62)	0,214
5. tydzień	-6,30	4,43	-5,10	4,07	-1,20 (-2,95; 0,55)	0,182
6. tydzień	-5,49	4,29	-5,28	4,14	-0,21 (-1,94; 1,52)	0,813
7. tydzień	-4,30	3,76	-4,19	4,07	-0,11 (-1,72; 1,50)	0,894
8. tydzień	-4,31	4,43	-3,19	4,00	-1,12 (-2,86; 0,62)	0,209
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	-2,49	4,56	-2,69	4,07	0,20 (-1,58; 1,98)	0,826

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		

Dane odczytane z wykresu przy użyciu programu WebPlotDigitizer. Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności lub SE z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia $\pm$ 95% CI/SE) i pozostają z nimi spójne.

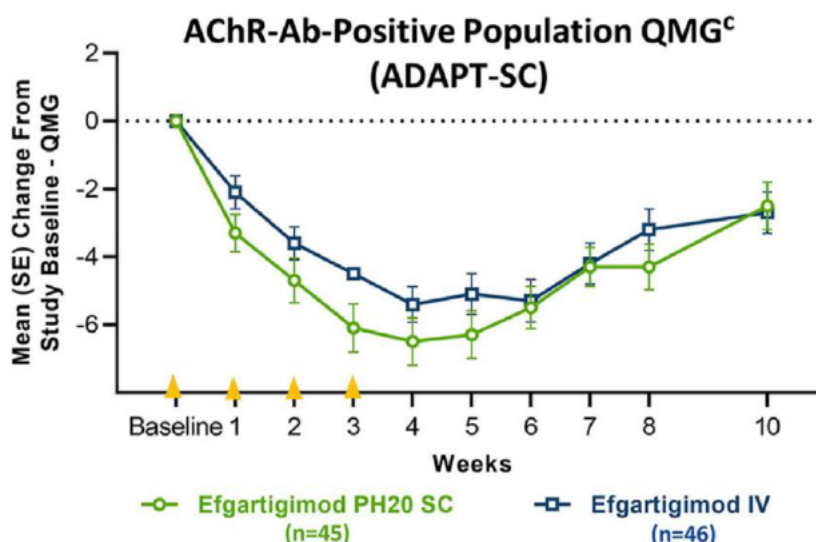
IV - dożyły, SC - podskórny, SE - błąd standardowy (ang. standard error), SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation), MD - średnia różnica (ang. mean difference), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval), p - istotność statystyczna.

^ podanie dawki leku

* wartość niemożliwa do odczytania na wykresie

Klinicznie istotną poprawę (o ≥ 3 punkty w skali QMG) obserwowano już po 1 tygodniu od pierwszego podania w ramieniu efgartigimodu alfa SC, a maksymalną poprawę w wynikach QMG odnotowano w 4. tygodniu w obu ramionach badania (patrz Rys. 9), co było zgodne z maksymalnym obniżeniem całkowitego poziomu IgG.

Rys. 9. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG (populacja AChR-Ab+).



5.1.2.3 Odpowiedź w skali MG-ADL

5.1.2.3.1 Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w całym horyzoncie badania, tj. do 10. tygodnia

W badaniu ADAPT-SC analizowano odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w skali MG-ADL, zdefiniowanej jako poprawa (redukcja) o ≥ 2 punkty względem wartości początkowych. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w całym horyzoncie badania.

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 10. tygodniu analizy, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+).

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT-SC	32/45 (71,1%)	33/46 (71,7%)	0,97 (0,39; 2,41)	0,947	-0,01 (-0,19; 0,18)	0,947	-

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

5.1.2.3.2 Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu.

W badaniu raportowano również odsetki pacjentów, którzy uzyskali pogorszenie, brak zmian lub poprawę (redukcję liczby punktów o 1, ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 , ≥ 8 , ≥ 9 i ≥ 10) w skali MG-ADL w 4. tygodniu analizy (tydzień po ostatnim podaniu leku).

Wynik istotny statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (jedynie w przypadku miary RD), odnotowano dla poprawy wyniku MG-ADL o ≥ 9 punktów. W pozostałych punktach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pogorszenie*	0/43 (0,0%)	1/44 (2,3%)	0,33 (0,01; 8,41)	0,505	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,466	-
0*	1/43 (2,3%)	3/44 (6,8%)	0,33 (0,03; 3,26)	0,340	-0,04 (-0,13; 0,04)	0,312	-
1*	2/43 (4,7%)	0/44 (0,0%)	5,36 (0,25; 115,00)	0,283	0,05 (-0,03; 0,12)	0,224	-
$\geq 2^{**}$	40/43 (93,0%)	40/44 (90,9%)	1,33 (0,28; 6,34)	0,718	0,02 (-0,09; 0,14)	0,716	-
$\geq 3^{**}$	36/43 (83,7%)	37/44 (84,1%)	0,97 (0,31; 3,05)	0,963	0,00 (-0,16; 0,15)	0,963	-
$\geq 4^{**}$	31/43 (72,1%)	32/44 (72,7%)	0,97 (0,38; 2,48)	0,947	-0,01 (-0,19; 0,18)	0,947	-
$\geq 5^{**}$	25/43 (58,1%)	20/44 (45,5%)	1,67 (0,71; 3,89)	0,238	0,13 (-0,08; 0,34)	0,233	-
$\geq 6^{**}$	19/43 (44,2%)	14/44 (31,8%)	1,70 (0,71; 4,07)	0,236	0,12 (-0,08; 0,33)	0,231	-
$\geq 7^{**}$	12/43 (27,9%)	12/44 (27,3%)	1,03 (0,40; 2,64)	0,947	0,01 (-0,18; 0,19)	0,947	-
$\geq 8^{**}$	10/43 (23,3%)	5/44 (11,4%)	2,36 (0,73; 7,61)	0,149	0,12 (-0,04; 0,28)	0,138	-
$\geq 9^{**}$	8/43 (18,6%)	2/44 (4,5%)	4,80 (0,96; 24,09)	0,057	0,14 (0,01; 0,27)	0,036	7,11 NNTB (3,67; 111,15) NNTB
$\geq 10^{**}$	3/43	1/44	3,23 (0,32; 32,29)	0,319	0,05 (-0,04; 0,14)	0,295	-

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	(7,0%)	(2,3%)					

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

* rzeczywiste (nie skumulowane) odsetki

**klinicznie istotna poprawa

Populacja ITT obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy byli narażeni na IMP.

5.1.2.4 Odpowiedź w skali QMG

5.1.2.4.1 Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG w całym horyzoncie badania, tj. do 10. tygodnia

W badaniu ADAPT-SC analizowano odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w skali QMG, zdefiniowanej jako poprawa (redukcja) o ≥ 3 punkty względem wartości początkowych. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w całym horyzoncie badania.

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali QMG w 10. tygodniu analizy, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Odpowiedź w skali QMG (pacjenci AChR-Ab+).

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT SC	31/45 (68,9%)	24/45 (53,3%)	1,94 (0,82; 4,58)	0,132	0,16 (-0,04; 0,35)	0,125	-

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

5.1.2.4.2 Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu

W badaniu raportowano również odsetki pacjentów, którzy uzyskali pogorszenie, brak zmian oraz poprawę (redukcję liczby punktów o 1, ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 , ≥ 8 , ≥ 9 i ≥ 10) w skali QMG w 4. tygodniu analizy (tydzień po ostatnim podaniu leku).

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu analizy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pogorszenie*	2/43 (4,7%)	1/42 (2,4%)	2,00 (0,17; 22,93)	0,578	0,02 (-0,06; 0,10)	0,568	-
0*	0/43 (0,0%)	2/42 (4,8%)	0,19 (0,01; 4,00)	0,283	-0,05 (-0,12; 0,03)	0,223	-
1*	3/43 (7,0%)	4/42 (9,5%)	0,71 (0,15; 3,40)	0,671	-0,03 (-0,14; 0,09)	0,670	-
≥2**	2/43 (4,7%)	4/42 (9,5%)	0,46 (0,08; 2,68)	0,390	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,380	-
≥3**	36/43 (83,7%)	31/42 (73,8%)	1,82 (0,63; 5,28)	0,267	0,10 (-0,07; 0,27)	0,261	-
≥4**	31/43 (72,1%)	28/42 (66,7%)	1,29 (0,51; 3,26)	0,588	0,05 (-0,14; 0,25)	0,587	-
≥5**	29/43 (67,4%)	25/42 (59,5%)	1,41 (0,58; 3,42)	0,449	0,08 (-0,12; 0,28)	0,447	-
≥6**	23/43 (53,5%)	22/42 (52,4%)	1,05 (0,45; 2,45)	0,919	0,01 (-0,20; 0,22)	0,919	-
≥7**	21/43 (48,8%)	18/42 (42,9%)	1,27 (0,54; 2,99)	0,580	0,06 (-0,15; 0,27)	0,579	-
≥8**	13/43 (30,2%)	10/42 (23,8%)	1,39 (0,53; 3,63)	0,506	0,06 (-0,12; 0,25)	0,504	-
≥9**	12/43 (27,9%)	7/42 (16,7%)	1,94 (0,68; 5,53)	0,218	0,11 (-0,06; 0,29)	0,208	-
≥10**	9/43 (20,9%)	5/42 (11,9%)	1,96 (0,60; 6,43)	0,267	0,09 (-0,07; 0,25)	0,257	-

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

* rzeczywiste (nie skumulowane) odsetki

**klinicznie istotna poprawa

Populacja ITT obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy byli narażeni na IMP.

5.1.2.5 Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów

W zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających minimalny poziom objawów (MSE, ang. *minimal symptom expression*), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT SC	20/44 (45,5%)	19/46 (41,3%)	1,18 (0,51; 2,73)	0,691	0,04 (-0,16; 0,25)	0,691	-

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval), p - istotność statystyczna.

5.1.3 Jakość życia

W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań raportujących dane dotyczące jakości życia dla porównania efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV.

5.1.4 Profil bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa dla porównania efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV uwzględniono wyniki raportowane w badaniu ADAPT-SC (publikacja Howard 2024), w którym ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w horyzoncie 10 tygodni. W badaniu nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji AChR-Ab+, dlatego w Tab. 23 przedstawiono zdarzenia niepożądane w całej badanej populacji. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy uwzględniono również dane raportowane w abstrakcie van Doorn 2024 (w abstrakcie raportowano dodatkowe punkty końcowe, którzy nie wymieniono w publikacji Howard 2024).

W przypadku kilku punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa:

- jakichkolwiek TEAE związanych z leczeniem (zarówno dla statystyki OR jak i RD);
- miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zarówno dla statystyki OR jak i RD);
- zaostrzenia objawów miastonii (tylko statystyka RD);
- rumienia w miejscu wstrzyknięcia (tylko statystyka RD);
- świądu w miejscu wstrzyknięcia (tylko statystyka RD);
- wysypki w miejscu wstrzyknięcia (zarówno dla statystyki OR jak i RD).

odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu alfa IV. W odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi formami podania.

Tab. 23. Analiza bezpieczeństwa efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV – wyniki z badania ADAPT-SC.

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE)	37/55 (67,3%)	28/55 (50,9%)	1,98 (0,92; 4,29)	0,083	0,16 (-0,02; 0,34)	0,077	-
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE)*	8/55 (14,5%)	4/55 (7,3%)	2,17 (0,61; 7,68)	0,230	0,07 (-0,04; 0,19)	0,218	-
Jakiegolwiek TEAE związane z leczeniem^	24/55 (43,6%)	12/55 (21,8%)	2,77 (1,21; 6,38)	0,0163	0,22 (0,05; 0,39)	0,012	4,58 NNTH (2,57; 21,00) NNTH

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek ciężkie zakażenie [^]	1/55 (1,8%)	0/55 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,65)	0,4970	0,02 (-0,03; 0,07)	0,467	-
Zdarzenia szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i> , AESI) - infekcje**	10/55 (18,2%)	9/55 (16,4%)	1,14 (0,42; 3,06)	0,801	0,02 (-0,12; 0,16)	0,801	-
Przerwanie leczenia z powodu AE	2/55 (3,6%)	0/55 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,57)	0,292	0,04 (-0,02; 0,10)	0,230	-
Ciężkie AE (stopień ≥3)	9/55 (16,4%)	4/55 (7,3%)	2,49 (0,72; 8,65)	0,150	0,09 (-0,03; 0,21)	0,136	-
Zgony	0/55 (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	-	-	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u >10% uczestników)							
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)	21***/55 (38,2%)	1/55 (1,8%)	33,35 (4,29; 259,47)	0,001	0,36 (0,23; 0,50)	0,000	2,75 NNTH (2,01; 4,34) NNTH
Ból głowy	7/55 (12,7%)	7/55 (12,7%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,000	0,00 (-0,12; 0,12)	1,000	-
COVID-19	2/55 (3,6%)	0/55 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,57)	0,292	0,04 (-0,02; 0,10)	0,230	-
Miastenia	6/55 (10,9%)	1/55 (1,8%)	6,61 (0,77; 56,88)	0,085	0,09 (0,00; 0,18)	0,047	11,00 NNTH (5,54; 787,94) NNTH
Rumień w miejscu wstrzyknięcia [^]	7/55 (12,7%)	0/55 (0,0%)	17,16 (0,96; 308,41)	0,0537	0,13 (0,03; 0,22)	0,007	7,86 NNTH (4,55; 28,79) NNTH
Biegunka [^]	1/55 (1,8%)	3/55 (5,5%)	0,32 (0,03; 3,19)	0,3318	-0,04 (-0,11; 0,03)	0,306	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia [^]	3/55 (5,5%)	0/55 (0,0%)	7,40 (0,37; 146,74)	0,1891	0,05 (-0,01; 0,12)	0,116	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia [^]	5/55 (9,1%)	0/55 (0,0%)	12,09 (0,65; 224,17)	0,0944	0,09 (0,01; 0,17)	0,029	11,00 NNTH (5,79; 109,16) NNTH
Siniak w miejscu wstrzyknięcia [^]	4/55 (7,3%)	0/55 (0,0%)	9,70 (0,51; 184,63)	0,1307	0,07 (0,00; 0,15)	0,058	-
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia [^]	8/55 (14,5%)	0/55 (0,0%)	19,86 (1,12; 353,29)	0,0418	0,15 (0,05; 0,24)	0,003	6,88 NNTH (4,12; 20,70) NNTH

EFG SC - efgartigimod alfa podskórny, EFG IV - efgartigimod alfa dożylny, OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] Dane z plakatu van Doorn 2024. Pozostałe dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

* Najczęściej zgłaszanym poważnym zdarzeniem niepożądanym (SAE) było pogorszenie miastonii (MG) (5 przypadków w ramieniu efgartigimodu alfa PH20 SC oraz 1 w ramieniu efgartigimodu alfa IV). Spośród tych uczestników wszyscy (6/6) osiągnęli wcześniej klinicznie istotną poprawę (CMI) w skali MG-ADL, a 5 z nich osiągnęło CMI w skali QMG przed wystąpieniem epizodu pogorszenia MG. W obu ramionach badania wszystkie przypadki SAE związane z pogorszeniem MG - z wyjątkiem jednego (który wystąpił w 1. dniu leczenia) - zostały zgłoszone pod koniec 7-tygodniowego okresu obserwacji. Pięciu uczestników z SAE w postaci pogorszenia MG kontynuowało leczenie w badaniu ADAPT-SC+.

** Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstsze były zakażenia dróg moczowych (3,6% uczestników), COVID-19 (1,8% uczestników) oraz zapalenie gardła (1,8% uczestników). Odnotowano tylko jedno ciężkie zakażenie (zapalenie tkanki łącznej [cellulitis] stopnia 3, niezwiązane z miejscem wstrzyknięcia) oraz jedno nieciężkie zakażenie (COVID-19, które doprowadziło do przerwania leczenia), oba w ramieniu efgartigimodu alfa SC.

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) w ramieniu otrzymującym efgartigimod alfa PH20 SC miały wyłącznie nasilenie łagodne (18/21 uczestników) lub umiarkowane (3/21 uczestników). Większość ISR miała charakter przemijający, ustępowała bez leczenia i żadna nie prowadziła do przerwania terapii.

Najczęstsze ISR (występujące u ≥5% uczestników) obejmowały: wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia oraz ból w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu ADAPT-SC częstość ISR zmniejszała się z każdym kolejnym wstrzyknięciem w cyklu leczenia (21,8% przy pierwszym wstrzyknięciu vs 10,2% przy czwartym).

Częstość występowania przeciwciał przeciwlekowych (ADA) przeciw efgartigimodowi alfa w badaniu ADAPT-SC wynosiła 34,5% (19/55) w ramieniu PH20 SC oraz 20,0% (11/55) w ramieniu IV; spośród tych uczestników 12 miało dodatnią próbkę ADA już w punkcie wyjściowym (7 w ramieniu PH20 SC, 5 w ramieniu IV).

Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (NAb) przeciw efgartigimodowi alfa wynosiła 3,6% (2/55) w obu ramionach, natomiast częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 wynosiła 5,5% (3/55) w ramieniu efgartigimodu alfa PH20 SC. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących przeciw rHuPH20.

Obecność ADA i NAb przeciw efgartigimodowi alfa oraz przeciwciał przeciw rHuPH20 nie miała widocznego wpływu na farmakokinetkę, parametry farmakodynamiczne (PD), skuteczność kliniczną ani bezpieczeństwo w badaniu ADAPT-SC.

Efgartigimod alfa (zarówno w postaci PH20 SC, jak i IV) nie powodował obniżenia stężenia albuminy w surowicy ani zwiększenia stężenia cholesterolu. Dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych w zakresie parametrów życiowych, zapisów EKG ani wyników badania przedmiotowego w badaniu ADAPT-SC.

5.2 Efgartigimod podskórny vs rawulizumab

W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących podskórną postać efgartigimodu z rawulizumabem. Z tego względu zastosowano podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera. Do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące: efgartigimod alfa IV vs placebo (ADAPT, Howard 2019) oraz rawulizumab vs placebo (CHAMPION MG). W pierwszym etapie dokonano porównania efgartigimodu IV z rawulizumabem poprzez wspólny komparator - placebo. Następnie przeprowadzono porównanie efgartigimodu SC z rawulizumabem, wykorzystując jako wspólny komparator efgartigimod alfa IV.

Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o 2 punkty końcowe, oceniane w dwóch punktach czasowych (jedynie w przypadku niżej wymienionych punktów końcowych zidentyfikowano dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego):

- Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. i 10. tygodniu analizy;
- Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. i 10. tygodniu analizy.

Do porównania włączono następujące badania:

- Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV: ADAPT-SC;

- rawulizumab vs placebo: CHAMPION MG;
- efgartigimod alfa IV vs placebo: ADAPT, Howard 2019.

Ze zidentyfikowanych publikacji wyekstrahowano wyniki raportowane dla horyzontu czasowego najbardziej zbliżonego do danych z badania dla wnioskowanej interwencji, tj. badania ADAPT SC. W badaniu ADAPT SC efgartigimod w postaci podskórnej (SC) oraz dożylniej (IV) podawano w cyklach cotygodniowych przez okres 4 tygodni, po czym następowała 7-tygodniowa faza obserwacji. Zmiany wartości w skalach MG-ADL i QMG były raportowane w tygodniach 1-8 oraz 10. W badaniu CHAMPION MG pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą rawulizumabu lub placebo w dniu 1, a następnie dawkę podtrzymującą w dniu 15 oraz kolejne dawki co 8 tygodni. Zmiany w skalach MG-ADL i QMG oceniano w tygodniach 1, 2, 4, 10, 12, 18 i 26.

Do porównań pośrednich wybrano punkty czasowe z tygodnia 4. i 10., jako wspólne dla obu badań. Należy podkreślić, że w badaniu ADAPT SC pomiar w tygodniu 4. odzwierciedlał zakończenie pełnego cyklu leczenia efgartigimodem, natomiast w badaniu CHAMPION MG odpowiadał sytuacji, w której pacjenci otrzymali dawkę początkową oraz pierwszą dawkę podtrzymującą rawulizumabu/placebo. W badaniu ADAPT SC pomiar w 10. tygodniu stanowił ostatni raportowany punkt oceny zmian wartości w skalach MG-ADL i QMG w ramach pierwszego cyklu. Pacjenci nie otrzymywali już leczenia po zakończeniu początkowego 4-tygodniowego cyklu podawania efgartigimodu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Vyvgart] najwcześniejszy moment rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu, co oznacza, że w 10. tygodniu lek mógł zostać już ponownie podany. W badaniu CHAMPION MG pomiar w 10. tygodniu odpowiadał natomiast sytuacji, w której pacjenci otrzymywali drugą dawkę podtrzymującą rawulizumabu, zgodnie ze schematem dawkowania (dawka początkowa w dniu 1, dawka podtrzymująca w dniu 15 oraz kolejne co 8 tygodni).

Szczegółowe dane ekstrahowane z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano w Aneksie 16. W Aneksie 8 podsumowano metodykę wyboru punktów końcowych do porównania pośredniego (zaznaczono jakie punkty końcowe były raportowane w danym badaniu i jakie zostały wybrane do porównania pośredniego).

5.2.1 Skuteczność leczenia

5.2.1.1 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmian wartości w skali MG-ADL w 10. tygodniu analizy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Natomiast w 4. tygodniu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu SC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zmiana wartości w skali MG-ADL w 4. i 10. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	RAW vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 4.	-0,70 (-1,81; 0,41)	1,54 (0,27; 2,81)	-2,24 (-3,93; -0,55)	0,0092
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 10.	-0,20 (-1,59; 1,19)	-0,72 (-2,20; 0,76)	0,52 (-1,51; 2,55)	0,6157

EFG IV - efgartigimod w postaci dożyłnej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); RAW - rawulizumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.2.1.2 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmian wartości w skali QMG w 10. tygodniu analizy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Natomiast w 4. tygodniu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu SC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Zmiana wartości w skali QMG w 4. i 10. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	RAW vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 4.	-1,10 (-2,82; 0,62)	3,21 (1,44; 4,98)	-4,31 (-6,78; -1,84)	0,0006
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 10.	0,20 (-1,58; 1,98)	-0,41 (-2,23; 1,41)	0,61 (-1,94; 3,16)	0,6386

EFG IV - efgartigimod w postaci dożyłnej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); RAW - rawulizumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.2.2 Jakość życia

W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego efgartigimodu podskórnego z rawulizumabem w zakresie jakości życia.

5.2.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa efgartigimodu SC i rawulizumabu. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą odpowiednio z badań ADAPT-SC oraz CHAMPION MG. Ze względu na odmienny horyzont czasowy obu badań (ADAPT-SC - 10 tygodni, CHAMPION MG - 26 tygodni) nie przeprowadzono analiz statystycznych. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w formie zestawienia liczbowego w Tab. 26.

Tab. 26. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania efgartigimodu alfa SC i rawulizumabu w badaniach ADAPT SC i CHAMPION MG.

Punkt końcowy	ADAPT SC	CHAMPION MG
	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	Rawulizumab n/N (%)
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE)	37/55 (67,3%)	78/86 (91%)
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE)	8/55 (14,5%)	20/86 (23%)
Zdarzenia szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i> , AESI)	10/55 (18,2%)	-
Przerwanie leczenia z powodu AE	2/55 (3,6%)	2/86 (2%)
Ciężkie AE (stopień ≥ 3)	9/55 (16,4%)	25/86 (29%)
Zgony	0/55 (0,0%)	2/86 (2%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)	21/55 (38,2%)	-
Ból głowy	7/55 (12,7%)	16/86 (19%)
COVID-19	2/55 (3,6%)	2/86 (2%)
Miastenia	6/55 (10,9%)	1/86 (1%)

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AESI - zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

5.3 Efgartigimod podskórny vs rozanoliksyzumab

W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących podskórną postać efgartigimodu z rozanoliksyzumabem. Z tego względu zastosowano podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera. Do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące: efgartigimod alfa IV vs placebo (ADAPT, Howard 2019) oraz rozanoliksyzumab vs placebo (MycarinG). W pierwszym etapie dokonano porównania efgartigimodu IV z rozanoliksyzumabem, poprzez wspólny komparator - placebo. Następnie przeprowadzono porównanie efgartigimodu SC z rozanoliksyzumabem, wykorzystując jako wspólny komparator efgartigimod alfa IV.

Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o 4 punkty końcowe (jedynie w przypadku niżej wymienionych punktów końcowych zidentyfikowano dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego):

- Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. i 10. tygodniu analizy w przypadku efgartigimodu SC i IV oraz 6. i 12. tydzień w przypadku rozanoliksyzumabu;
- Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. tygodniu analizy w przypadku efgartigimodu SC i IV oraz 6. tygodniu w przypadku rozanoliksyzumabu;
- Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu analizy w przypadku

efgartigimodu SC i IV oraz 6. tygodniu w przypadku rozanoliksyzumabu[‡] (wyniki oceniane w populacji AChR-Ab+);

- Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu analizy w przypadku efgartigimodu SC i IV oraz 6. tygodniu w przypadku rozanoliksyzumabu (wyniki oceniane w populacji AChR-Ab+).

Podsumowując, do porównania włączono następujące badania:

- Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV: ADAPT-SC;
- rozanoliksyzumab vs placebo: MycarinG;
- efgartigimod alfa IV vs placebo: ADAPT, Howard 2019.

Ze zidentyfikowanych publikacji wyekstrahowano wyniki raportowane dla horyzontu czasowego najbardziej zbliżonego do danych z badania dla wnioskowanej interwencji, tj. badania ADAPT SC. W badaniu ADAPT SC efgartigimod w postaci podskórnej (SC) oraz dożylniej (IV) podawano w cyklach cotygodniowych przez okres 4 tygodni, po czym następowała 7-tygodniowa faza obserwacji. Zmiany wartości w skalach MG-ADL i QMG były raportowane w tygodniach 1-8 oraz 10. Odsetek pacjentów z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/ skali QMG był raportowany w 4. tygodniu

W badaniu MycarinG pacjenci otrzymywali podskórne wlewy rozanoliksyzumabu raz w tygodniu przez 6 tygodni, po czym następował 8-tygodniowy okres obserwacji. Do badania włączono pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną z obecnością autoprzeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR Ab+; populacja wnioskowana) lub przeciwko kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK Ab+). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki raportowane dla pacjentów z przeciwciałami AChR Ab+, przedstawione głównie w publikacji Habib 2024. Analizę ograniczono do dawki 7 mg/kg, ponieważ odpowiada ona schematowi dawkowania określone w ChPL.

Do porównań pośrednich wybrano punkty czasowe odpowiadające zakończeniu aktywnego cyklu leczenia oraz porównywalnemu okresowi obserwacji po jego zakończeniu. W przypadku efgartigimodu uwzględniono wyniki z 4. i 10. tygodnia, natomiast w przypadku rozanoliksyzumabu – z 6. i 12. tygodnia. Oznacza to, że porównano wyniki uzyskane bezpośrednio po zakończeniu podawania leku oraz po takim samym, 6-tygodniowym okresie obserwacji od zakończenia aktywnego leczenia.

Szczegółowe dane ekstrahowane z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano w Aneksie 16. W Aneksie 8 podsumowano metodykę wyboru punktów końcowych do porównania pośredniego

[‡] W badaniu rozanoliksyzumabu powyższe punkty końcowe zdefiniowano jako odpowiedź na leczenie. Definicja ta nie była zgodna z definicją odpowiedzi zastosowaną w badaniu ADAPT-SC, która wymagała utrzymania poprawy przez co najmniej 4 kolejne tygodnie. Odpowiadała natomiast punktom końcowym ocenianym w ADAPT-SC w 4. tygodniu, tj. odsetkowi uczestników, u których stwierdzono poprawę całkowitego wyniku względem wartości wyjściowej o co najmniej 2 punkty w skali MG-ADL lub o co najmniej 3 punkty w skali QMG.

(zaznaczono jakie punkty końcowe były raportowane w danym badaniu i jakie zostały wybrane do porównania pośredniego).

5.3.1 Skuteczność leczenia

5.3.1.1 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmian wartości w skali MG-ADL zarówno w 4./6. jak i w 10./12. tygodniu analizy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Zmiana wartości w skali MG-ADL w 4./6. i 10./12. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 4./6.	-0,70 (-1,81; 0,41)	0,71 (-0,71; 2,13)	-1,41 (-3,21; 0,39)	0,1252
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 10./12.	-0,20 (-1,59; 1,19)	-0,30 (-1,63; 1,03)	0,10 (-1,82; 2,02)	0,9189

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.3.1.2 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu SC w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4./6 tygodniu analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Zmiana wartości w skali QMG w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 4./6.	-1,10 (-2,82; 0,62)	1,95 (-0,14; 4,04)	-3,05 (-5,76; -0,34)	0,0272

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.3.1.3 Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie odsetka uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej

2 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6. tygodniu analizy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Statystyka OR				
Poprawa całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej	1,33 (0,28; 6,34)	1,05 (0,37; 3,03)	1,27 (0,19; 8,31)	0,8055
Statystyka RD				
Poprawa całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej	0,02 (-0,09; 0,14)	0,04 (-0,18; 0,26)	-0,02 (-0,27; 0,23)	0,8745

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); p - istotność statystyczna; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.3.1.4 Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu SC w zakresie odsetka uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6 tygodniu analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	OR/RD (95% CI)	p
	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Statystyka OR				
Poprawa całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej	1,82 (0,63; 5,28)	0,20 (0,07; 0,59)	9,10 (2,02; 41,00)	0,0040
Statystyka RD				
Poprawa całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej	0,10 (-0,07; 0,27)	-0,36 (-0,59; -0,13)	0,46 (0,17; 0,75)	0,0016

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); p - istotność statystyczna; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

5.3.2 Jakość życia

W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego efgartigimodu podskórnego z rozanoliksyzumabem w zakresie jakości życia.

5.3.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki porównania profilu bezpieczeństwa efgartigimodu podawanego podskórnie oraz rozanoliksyzumabu. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodziły odpowiednio z badań ADAPT-SC i MycarinG. W badaniu MycarinG raportowano zdarzenia niepożądane związane czasowo z leczeniem (TEAE), natomiast w badaniu ADAPT-SC stosowano ogólne określenie zdarzeń niepożądanych (AE). Ze względu na różnice w terminologii oraz odmienny horyzont czasowy obu badań – 10 tygodni w ADAPT-SC i 14 tygodni w MycarinG – nie przeprowadzono analiz statystycznych. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w formie zestawienia liczbowego w Tab. 31.

Tab. 31. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania efgartigimodu alfa SC i rozanoliksyzumabu w badaniach ADAPT SC i MycarinG.

Punkt końcowy	ADAPT SC	MycarinG
	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	Rozanoliksyzumab n/N (%)*
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE)	37/55 (67,3%)	47/58 (81,0%)
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE)	8/55 (14,5%)	5/58 (8,6%)
Zdarzenia szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i> , AESI)	10/55 (18,2%)	-
Przerwanie leczenia z powodu AE	2/55 (3,6%)	2/58 (3,4%)
Ciężkie AE (stopień ≥ 3)	9/55 (16,4%)	3/58 (5,2%)
Zgony	0/55 (0,0%)	0/58 (0,0%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)	21/55 (38,2%)	-
Ból głowy	7/55 (12,7%)	27/58 (46,6%)
COVID-19	2/55 (3,6%)	-
Miastenia	6/55 (10,9%)	1/58 (1,7%)

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AESI - zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

* Dane raportowane dla pacjentów z przeciwciałami AChR Ab+, dane z publikacji Habib 2024. W badaniu MycarinG raportowano TEAE.

6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1 ADAPT-SC+

Celem otwartej, jednoramiennej fazy przedłużonej badania ADAPT-SC (ADAPT-SC+) była długoterminowa ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności efgartigimodu alfa podawanego podskórnie u pacjentów z uogólnioną miastenią.

Do badania mogli zostać włączeni uczestnicy, którzy ukończyli ADAPT-SC, z możliwością otrzymywania kolejnych cykli leczenia efgartigimodem alfa SC. Ponadto, do ADAPT-SC+ kwalifikowano również pacjentów z długoterminowego badania przedłużonego efgartigimodu alfa dożylnego (ADAPT+), pod warunkiem ukończenia ≥ 1 roku obserwacji oraz otrzymania ostatniej dawki efgartigimodu alfa IV ≥ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w ADAPT-SC+. Łącznie do badania ADAPT-SC+ włączono 178 uczestników - w tym 105 pacjentów kontynuujących leczenie po ADAPT-SC oraz 73 pacjentów przechodzących z badania ADAPT+. W Tab. 32 podsumowano charakterystykę badania ADAPT-SC+.

W publikacji Howard 2024 zaprezentowano wyniki pośrednie obejmujące bezpieczeństwo (do 6 cykli leczenia) oraz częściowe dane dotyczące skuteczności i parametrów farmakodynamicznych (dla 3 cykli). Wyniki z badania ADPAT-SC+ opracowano również w oparciu o dane raportowane na stronie rejestru *clinicaltrials*.

W toku przeszukiwania baz danych, dodatkowo zidentyfikowano:

- abstrakt i plakat Vu 2025, abstrakt De Bleecker 2024 i abstrakt Howard 2025, w których raportowano wyniki z fazy ADAPT-SC dla dłuższego horyzontu obserwacji (tj. data odcięcia grudzień 2022, 9 cykli leczenia). Według stanu na grudzień 2022 r. 179 uczestników otrzymało ≥ 1 dawkę efgartigimodu alfa podawanego podskórnie, a średni (SD) czas trwania udziału w badaniu wynosił 413 (105) dni;
- abstrakt i plakat van Doorn 2024, w których raportowano dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa;
- abstrakt i plakat Cortes 2024, w których raportowano dodatkowe wyniki z fazy przedłużonej, w zależności od wcześniejszej drogi podania leku (tj. analizowano wyniki dla grupy, która wcześniej otrzymywała efgartigimod alfa IV, a w fazie przedłużonej otrzymała SC oraz wyniki dla grupy, która wcześniej była leczona SC i również w fazie przedłużonej otrzymała SC);
- abstrakt Sanka 2026, w którym raportowano wyniki z fazy ADAPT-SC+ dla dłuższego horyzontu obserwacji. 180 uczestników otrzymało co najmniej jedno podskórne (SC) wstrzyknięcie efgartigimodu alfa podawanego podskórnie. Średni (SD) czas udziału w badaniu wynosił 2,6 (0,9) roku, co odpowiadało łącznie 459 osobolat obserwacji;
- abstrakt Meisel 2025, w którym raportowano wyniki z otwartej, przedłużonej fazy badania ADAPT-SC+ w różnych podgrupach pacjentów.

Tab. 32. Charakterystyka badania ADAPT-SC+.

Element metodyki	Charakterystyka badania ADAPT-SC+
Nazwa badania/identyfikator	ADAPT-SC+; NCT04818671.
Typ i faza badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy 3, otwarte, jednoramienne, stanowiące fazę przedłużoną (OLE) badań ADAPT-SC i ADAPT+; bez grupy kontrolnej i bez randomizacji w fazie ADAPT-SC+.
Cel badania	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji efgartigimodu alfa PH20 podawanego podskórnie; dodatkowo ocena farmakodynamiki, skuteczności klinicznej i jakości życia podczas kolejnych, indywidualizowanych cykli leczenia.
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG), którzy ukończyli badanie ADAPT-SC, oraz pacjenci uczestniczący w badaniu ADAPT+ po wcześniejszym leczeniu efgartigimodem IV. Włączano pacjentów AChR-Ab+ i AChR-Ab-; w ADAPT-SC/ADAPT-SC+ nie wykonywano przesiewowej oceny przeciwciał MuSK ani LRP4.
Najważniejsze kryteria kwalifikacji	Ukończenie badania ADAPT-SC albo udział w ADAPT+ przez co najmniej 1 rok i otrzymanie ostatniej dawki efgartigimodu IV co najmniej 30 dni przed włączeniem do ADAPT-SC+. Populacja wyjściowa badań poprzedzających obejmowała osoby w wieku ≥ 18 lat, z gMG w klasie MGFA II-IV, wynikiem MG-ADL ≥ 5 (ponad 50% punktów za objawy nieoczone) oraz stosujące co najmniej jedno stabilne leczenie gMG.
Liczebność	W analizie pośredniej Howard 2024: 178 uczestników włączonych (105 po ADAPT-SC i 73 po ADAPT+), z których 164 otrzymało co najmniej 1 dawkę. W późniejszych analizach raportowano 179 leczonych uczestników, a w wynikach końcowych 180 uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 wstrzyknięcie.
Interwencja	Efgartigimod alfa PH20 SC 1000 mg, w skojarzeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą PH20 (rHuPH20), podawany w cyklach obejmujących 4 wstrzyknięcia podskórne wykonywane raz w tygodniu.
Kolejne cykle leczenia	Rozpoczynane indywidualnie na podstawie oceny klinicznej i potrzeby ponownego leczenia. W pierwotnym protokole wymagano co najmniej 28 dni między ostatnią dawką poprzedniego cyklu a pierwszą dawką kolejnego cyklu. Po zmianie protokołu od 2. roku możliwe było skrócenie odstępu do minimum 7 dni, według oceny badacza.
Leczenie towarzyszące	Dopuszczano kontynuowanie stabilnego leczenia gMG, w tym inhibitorów acetylocholinoesterazy, kortykosteroidów i/lub niesteroidowych leków immunosupresyjnych.
Sposób podania	Lek mógł być podawany przez personel ośrodka, a po odpowiednim przeszkoleniu również samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna, także w warunkach domowych.
Planowany okres obserwacji	Do 3 lat. W końcowej analizie średni (SD) czas udziału wyniósł 2,6 (0,9) roku, co odpowiadało 459,4 osobolat obserwacji.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancja efgartigimodu alfa PH20 SC, oceniane na podstawie częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.
Pozostałe wyniki bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zakażenia, zgony, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, EKG, badanie fizykalne oraz immunogenność (przeciwciała przeciwcłonne i przeciwciała neutralizujące przeciw efgartigimodowi i rHuPH20).
Punkty końcowe farmakodynamiczne	Zmiana całkowitego stężenia IgG i jego podklas względem wartości wyjściowej oraz zmiana stężenia przeciwciał AChR u uczestników AChR-Ab+ w kolejnych cyklach leczenia.
Punkty końcowe skuteczności	Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w kolejnych cyklach; klinicznie istotna poprawa MG-ADL (redukcja ≥ 2 punktów); minimalna ekspresja objawów (MSE; MG-ADL 0-1). W ADAPT-SC+ nie oceniano skali QMG.
Jakość życia i inne wyniki	Zmiana wyniku MG-QoL15r oraz EQ-5D-5L; w wybranych analizach oceniano także preferencję drogi podania, możliwość samodzielnego podawania leku i wyniki według wcześniejszej drogi podania (IV-SC vs SC-SC).
Populacje analityczne i analiza statystyczna	Analizy miały charakter opisowy. Wyniki przedstawiano dla populacji ogólnej oraz według statusu AChR-Ab. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę efgartigimodu alfa PH20 SC.
Źródła wyników	Publikacja pełnotekstowa Howard 2024 (analiza pośrednia), rejestr ClinicalTrials.gov oraz abstrakty i plakaty konferencyjne raportujące dłuższe okresy obserwacji, w tym Cortés 2024, De Bleecker 2024, Howard 2025, Vu 2025, Van Doorn 2024, Meisel 2025 i Sanka 2026.

AChEIs - inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitors*); AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab - przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibody-positive*); AChR-Ab- - brak przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibody-negative*); ADAPT+ - otwarta faza przedłużona badania ADAPT; ADAPT-SC+ - otwarta faza przedłużona badania ADAPT-SC; AE - zdarzenie niepożądane (ang.

Element metodyki	Charakterystyka badania ADAPT-SC+
	adverse event); EKG - elektrokardiogram; EQ-5D-5L - kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol w 5 wymiarach i 5 poziomach (ang. <i>EuroQol 5-Dimension 5-Level</i>); gMG - uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>); IgG - immunoglobulina G; IV - dożylny (ang. <i>intravenous</i>); LRP4 - białko związane z receptorem lipoprotein o małej gęstości typu 4 (ang. <i>low-density lipoprotein receptor-related protein 4</i>); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>); MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QoL15r - zmodyfikowany 15-elementowy kwestionariusz jakości życia w miastonii (ang. <i>Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Revised</i>); MSE - minimalna ekspresja objawów (ang. <i>minimal symptom expression</i>); MuSK - kinaza tyrozynowa swoista dla mięśni (ang. <i>muscle-specific tyrosine kinase</i>); NSIST - niesteroidowe leczenie immunosupresyjne (ang. <i>nonsteroidal immunosuppressive therapy</i>); OLE - otwarta faza przedłużona badania (ang. <i>open-label extension</i>); PH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>); rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. <i>recombinant human hyaluronidase PH20</i>); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>); SC - podskórny (ang. <i>subcutaneous</i>); SD - odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>).

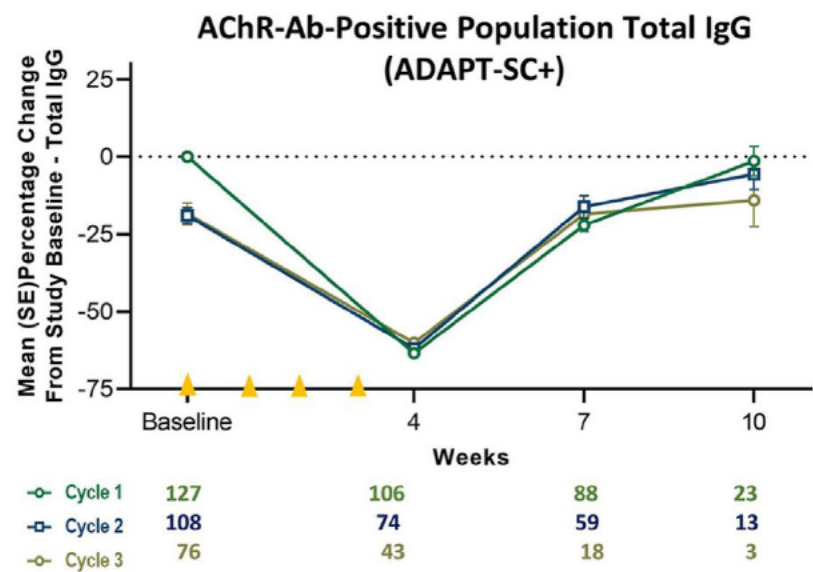
W rozdziałach zamieszczonych poniżej przedstawiono dane raportowane w Howard 2024, na *clinicaltrials* oraz w zidentyfikowanych abstraktach.

6.1.1 Farmakodynamika

6.1.1.1 Zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej

W badaniu ADAPT-SC+ redukcja całkowitego IgG względem wartości wyjściowych była spójna i powtarzalna, a każdy cykl wykazywał podobne spadki jak w ADAPT-SC – patrz Rys. 10.

Rys. 10. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w czasie (populacja AChR-Ab+) - badanie ADAPT-SC+.



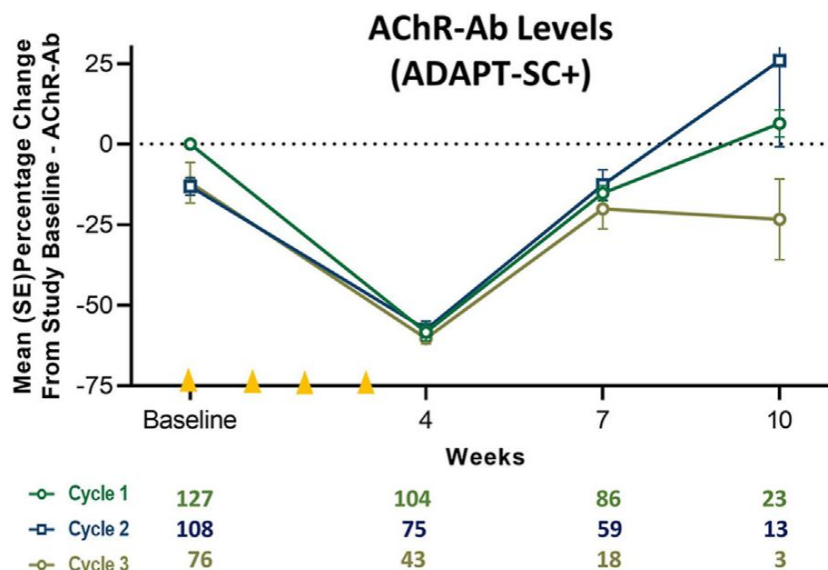
Źródło: Publikacja Howard 2024

Zgodnie z danymi raportowanymi w rejestrze *clinicaltrials* (NCT04818671), średnia (SE) procentowa zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej IgG w 4. tygodniu 1. cyklu wyniosła -62,6% (0,93) (N=164).

6.1.1.2 Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinu u uczestników AChR-Ab+

Maksymalna średnia redukcja poziomu AChR-Ab w 4. tygodniu wynosiła 57,5-60,3% w trzech cyklach leczenia, a zmiany te były równoległe do spadków całkowitego IgG – patrz Rys. 11.

Rys. 11. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinu u uczestników AChR-Ab+ - badanie ADAPT-SC+.



Źródło: Publikacja Howard 2024

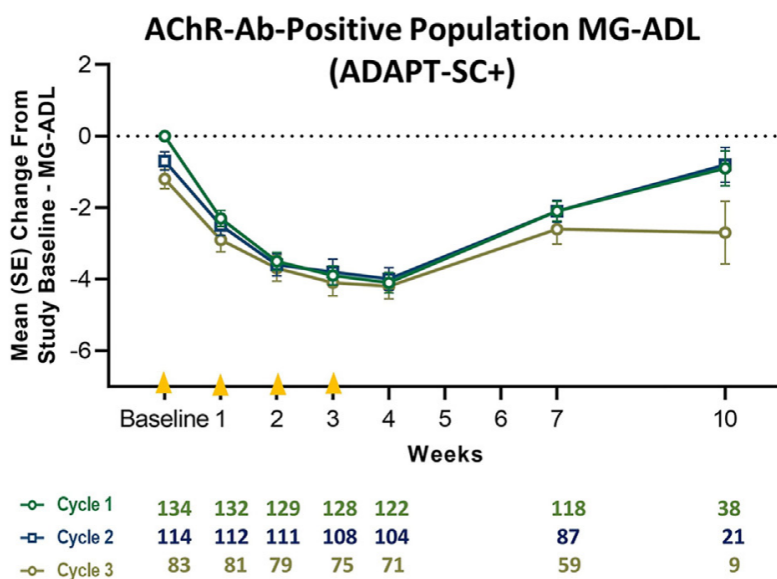
Zgodnie z danymi raportowanymi w rejestrze *clinicaltrials*, średnia (SE) redukcja AChR-Ab w 4. tygodniu wśród uczestników seropozytywnych wynosiła -57,6% (2,29) (N=124).

6.1.2 Skuteczność

6.1.2.1 Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL

Średnia (SE) zmiana MG-ADL w 4. tygodniu w populacji AChR-Ab+ wynosiła odpowiednio -4,1 (0,29), -4,0 (0,32) i -4,2 (0,35) w cyklach 1-3. Największa poprawa następowała w 4. tygodniu i była skorelowana z maksymalnym spadkiem IgG – patrz Rys. 12.

Rys. 12. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL (populacja AChR-Ab+) - badanie ADAPT-SC+.



Źródło: Publikacja Howard 2024

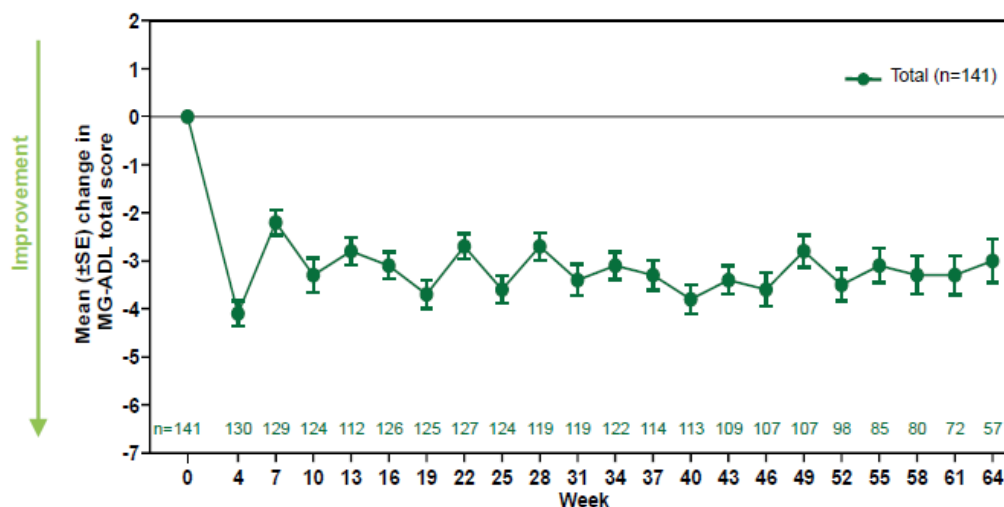
Rejestr *clinicaltrials* raportuje szczegółową trajektorię zmian MG-ADL w 1. cyklu:

- tydzień 1 (N=180): -2,2 (0,20);
- tydzień 2 (N=176): -3,4 (0,21);
- tydzień 3 (N=176): -3,9 (0,22);
- tydzień 4 (N=170): -4,0 (0,23).

Dane te potwierdzają szybką poprawę kliniczną obserwowaną po rozpoczęciu terapii SC.

W abstrakcie/plakacie Vu 2025 podkreślono, że zmiany wyniku w skali MG-ADL były spójne i powtarzalne do 9 cyklu leczenia. Na Rys. 13 przedstawiono średnią zmianę całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w czasie w badaniu ADAPT-SC+.

Rys. 13. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w czasie - badanie ADAPT-SC+.

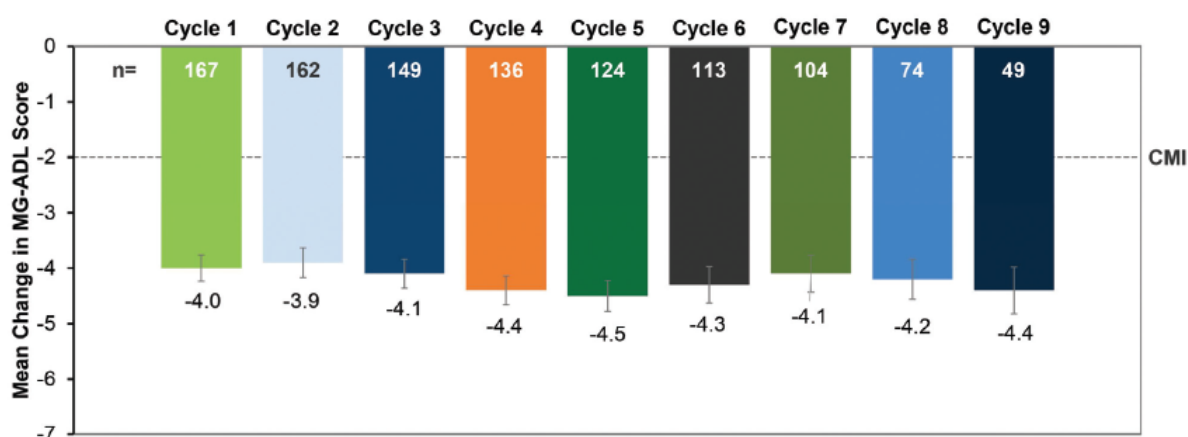


Przedstawione dane oznaczają średnią zmianę wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w badaniu, utrzymującą się w miarę przechodzenia pacjentów przez kolejne cykle leczenia efgartigimodem alfa PH20 SC. n oznacza liczbę uczestników z dostępnymi danymi w danym punkcie czasowym.

Źródło: Plakat Vu 2025

Dodatkowo w abstrakcie De Bleecker 2024 raportowano średnią zmianę wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu każdego cyklu leczenia, które również stanowią potwierdzenie, że poprawa wyniku MG-ADL, przy zastosowaniu efgartigimodu alfa w postaci podskórnej była szybka (widoczna już w 1. cyklu), powtarzalna (utrzymywała się w kolejnych cyklach) i stabilna (zbliżona wielkość efektu w czasie) – patrz Rys. 14.

Rys. 14. Średnia zmiana wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu każdego cyklu leczenia - badanie ADAPT-SC+.



CMI, clinically meaningful improvement.

Źródło: Abstrakt De Bleecker 202

W abstrakcie Meisel 2025 Największą poprawę całkowitego wyniku w skali MG-ADL (średnia zmiana względem wartości wyjściowej w fazie otwartego przedłużenia [OLE]) obserwowano w 4. tygodniu pierwszego cyklu leczenia, tj. tydzień po ostatnim podaniu leku, i wynosiła ona -4,1 (0,27) punktu. Poprawę odnotowano w wielu podgrupach pacjentów. Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu pierwszego cyklu leczenia w wybranych podgrupach pacjentów.

Podgrupa pacjentów	Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-ADL (SE)
Czas trwania choroby	
< 3 lata	-3,4 (0,62)
3-< 6 lat	-4,6 (0,48)
≥ 6 lat	-4,1 (0,39)
Wiek	
18-64 lata	-4,5 (0,32)
≥ 65 lat	-2,5 (0,43)
Wyjściowy całkowity wynik MG-ADL	
0-4 punkty	-1,3 (0,35)
5-8 punktów	-3,2 (0,28)
≥ 9 punktów	-6,3 (0,44)
Przebyta tymektomia	
Po tymektomii	-4,5 (0,40)
Bez tymektomii	-3,8 (0,37)
Leczenie towarzyszące	
Wyłącznie inhibitory acetylocholinoesterazy	-5,5 (0,77)
Niesteroidowe leki immunosupresyjne	-3,8 (0,38)
Glikokortykosteroidy	-3,8 (0,31)

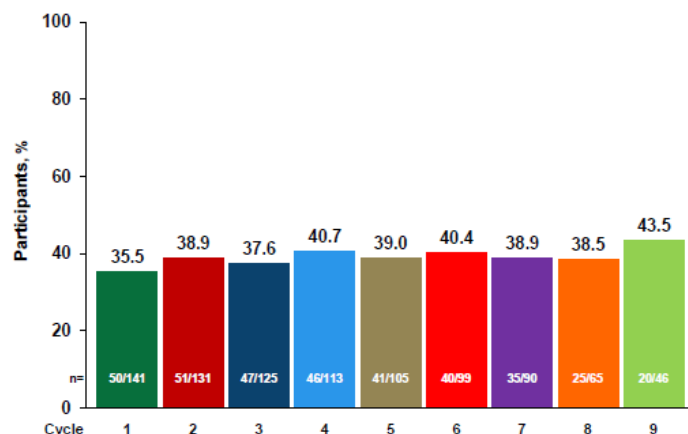
MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

6.1.2.2 Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów

Minimalne objawy (MSE) osiągnęło w dowolnym momencie cyklu 1-3: 33,3%, 34,5% i 39,5% pacjentów w populacji AChR-Ab+.

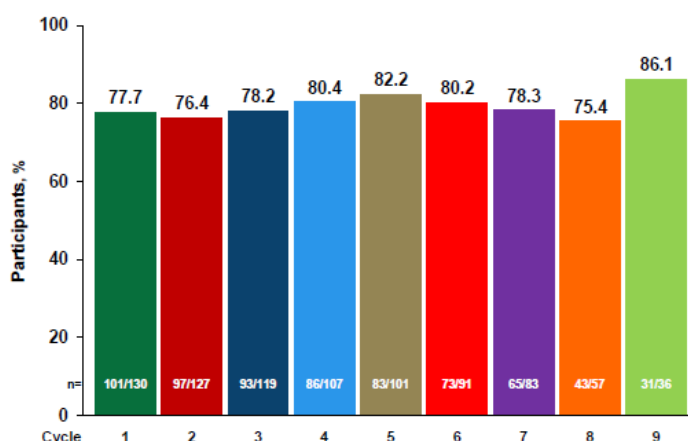
W abstrakcie Vu 2025 zaznaczono, że większość uczestników z AChR-Ab+ doświadczyła klinicznie istotnej poprawy (CMI) w skali MG-ADL – patrz Rys. 16, a część z nich osiągnęła minimalną ekspresję objawów (MSE) – patrz Rys. 15. Odsetek uczestników AChR-Ab+, którzy osiągnęli CMI lub MSE, był spójny w kolejnych cyklach leczenia. W abstrakcie zaznaczono, że odsetek uczestników, którzy osiągnęli minimalną ekspresję objawów w dowolnym momencie w ciągu 9 cykli, wyniósł 54,6%.

Rys. 15. Minimalna ekspresja objawów w poszczególnych cyklach (łącznie wynik MG-ADL 0 lub 1 w dowolnym momencie w trakcie cyklu) - badanie ADAPT-SC+.



Źródło: Plakat Vu 2025

Rys. 16. Klinicznie istotna poprawa w poszczególnych cyklach (spadek o ≥ 2 punkty w łącznym wyniku MG-ADL w 4. tygodniu) - badanie ADAPT-SC+.



Źródło: Plakat Vu 2025

W abstrakcie Sanka 2026 u uczestników z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+) poprawę całkowitego wyniku w skali MG-ADL obserwowano już w 1. tygodniu leczenia i utrzymywała się ona do 163. tygodnia. W dowolnym momencie badania 59,2% pacjentów osiągnęło minimalny poziom objawów, zdefiniowany jako wynik 0-1 punktu w skali MG-ADL (MSE).

6.1.3 Jakość życia

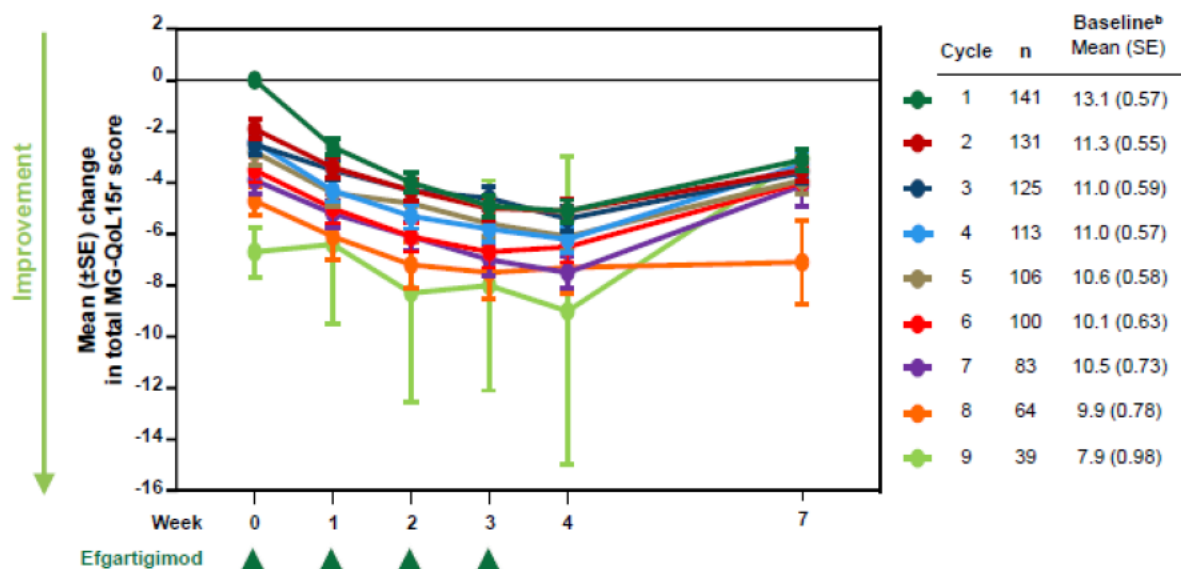
Jakość życia raportowano w plakacie Vu 2025 oraz w abstrakcie Howard 2025.

W abstrakcie Howard 2025, zaznaczono, że średnią (SE) poprawę względem wartości wyjściowej zaobserwowano w 4. tygodniu 1. cyklu w zakresie: kwestionariusza *Myasthenia*

Gravis Quality of Life 15-Item Questionnaire, Revised: -5,1 (0,44) oraz EuroQoL 5-Dimension, 5-Level: 13,8 (1,54); efekty te były utrzymane do 9. cyklu.

Dodatkowo na plakacie Vu 2025 raportowano średnią zmianę względem wartości wyjściowej w badaniu w skali MG-QoL15r w kolejnych cyklach – patrz Rys. 17.

Rys. 17. Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w badaniu w skali MG-QoL15r w kolejnych cyklach - badanie ADAPT-SC+.



Wyniki MG-QoL15r mieszczą się w zakresie 0-30, przy czym wyższy łączny wynik oznacza większe nasilenie objawów. ^bŚrednia (SE) zmiana względem wartości wyjściowej w skali MG-QoL15r od cyklu 1 do cyklu 9 wyniosła -6,7 (0,97).

Źródło: Plakat Vu 2025

Na stronie rejestru *clinicaltrials* opublikowano pełną trajektorię zmian jakości życia ocenianą skalą MG-QoL15r w 1. cyklu oraz zmianę od wartości wyjściowej w skali EQ-5D-5L VAS ocenianą w 4. tygodniu 1. cyklu - dane zestawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Zmiany jakości życia w 1. cyklu - dane z *clinicaltrials.gov*.

Tydzień	Średnia zmiana (SE)	Liczba pacjentów (N)
MG-QoL15r - średnia zmiana od wartości wyjściowej		
1	-2,5 (0,29)	179
2	-3,7 (0,34)	175
3	-4,5 (0,38)	175
4	-4,7 (0,39)	168
EQ-5D-5L VAS - zmiana w tygodniu 4		
4	+13,9 (1,32)	169

6.1.4 Bezpieczeństwo

Publikacja Howard 2024

Zarówno w badaniu ADAPT-SC, jaki i ADAPT-SC+ większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. W ADAPT-SC+ odnotowano dwa zgony - jeden związany z przerzutowym rakiem nerki, drugi z niewydolnością oddechową w przebiegu zakażenia COVID-19 u pacjenta nieszczepionego - przy czym żaden z tych przypadków nie został uznany za związany z leczeniem badanym produktem.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu iniekcji. Częstość tych reakcji zmniejszała się z każdym kolejnym cyklem terapii (z 34,1% w pierwszym cyklu do 16,9% w drugim i 13,3% w trzecim). W ADAPT-SC+ uczestnicy, którzy otrzymywali wcześniej efgartigimod alfa IV, nie wykazywali wyższej częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia niż ci, którzy w poprzednim badaniu otrzymywali efgartigimod alfa SC. Kolejnym częstym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, który wystąpił u 25 (15,2%) uczestników, jednak wszystkie przypadki miały przebieg łagodny do umiarkowanego i nie wymagały przerwania terapii.

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywano pogorszenie objawów miastonii, które wystąpiło u 7/164 (4,3%) uczestników, w tym jeden przypadek przełomu miastenicznego zakończony przerwaniem leczenia. Zakażenia, uznawane za zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wystąpiły u 48/164 (29,3%) uczestników, w większości miały przebieg łagodny lub umiarkowany. Poważne infekcje dotyczyły 6/164 (3,7%) uczestników i obejmowały między innymi zakażenia COVID-19 (4), biegunkę infekcyjną (1), zapalenie otrzewnej (1), sepsę (1), zapalenie płuc (1), infekcję rotawirusową (1) oraz miejscową infekcję kończyny górnej (1) (łącznie 10 zdarzeń). Nie obserwowano zakażeń oportunistycznych ani reaktywacji wcześniejszych infekcji. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu ADAPT-SC+ przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z publikacji Howard 2024.

Zdarzenie	n (%) N=164	Liczba zdarzeń	ER ^a
Zdarzenia niepożądane	125 (76,2)	790	11,0
Poważne zdarzenia niepożądane	17 (10,4)	22	0,3
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (infekcje) ^b	48 (29,3)	76	1,1
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (1,8)	4	0,1
Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień ≥3)	19 (11,6)	41	0,6
Zgony	2 (1,2) ^c	3	<0,1
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u ponad 10% uczestników):			
Reakcje w miejscu iniekcji ^d	69 (42,1)	307	4,3
Ból głowy	25 (15,2)	58	0,8
COVID-19	19 (11,6)	20	0,3
Miastenia	7 (4,3)	10	0,1

n - liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy.

^a ER obliczano jako liczbę zdarzeń na pacjenta-rok obserwacji.

^b Zdarzenia niepożądane w obrębie klasy zakażeń i infestacji zostały zdefiniowane jako AESI (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*)), ponieważ pacjenci z miastenią są predysponowani do infekcji (najpewniej

Zdarzenie	n (%) N=164	Liczba zdarzeń	ER ^a
-----------	----------------	----------------	-----------------

z powodu stosowania leków immunosupresyjnych), a efgartigimod alfa powoduje przejściowe obniżenie poziomu całkowitej IgG.

^c Przyczyny zgonów: rak nerki z przerzutami u 1 uczestnika oraz COVID-19/niewydolność oddechowa u 1 uczestnika; żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem.

^d Najczęstsze reakcje w miejscu wstrzyknięcia (≥5% uczestników w ADAPT-SC+) obejmowały rumień, świąd, ból, zasinienie, wysypkę i obrzęk.

W ADAPT-SC iniekcje podawano głównie przez personel, natomiast w ADAPT-SC+ 88% (145/164) uczestników zostało przeszkolonych do samodzielnego podawania efgartigimodu alfa SC, z czego większość w ciągu pierwszych 3 podań. Do 3. cyklu niemal 60% wykonywało iniekcje samodzielnie w domu. W 1. cyklu 71,2% (74/104) uczestników wcześniej leczonych efgartigimodem alfa IV wskazało preferencję dla postaci podskórnej, podczas gdy 28,9% (30/104) preferowało postać dożylną lub nie miało preferencji.

Dane z abstraktów

Zgodnie z danymi raportowanymi w abstrakcie Vu 2025, w drugim roku badania ADAPT-SC+ protokół badania został zmieniony, aby umożliwić ocenę bezpieczeństwa przy częstszym, zindywidualizowanym dawkowaniu (≥7 dni przerwy między cyklami vs ≥28 dni przerwy między cyklami w przypadku pierwotnego protokołu). Na plakacie Vu 2025 raportowano dane z zakresu bezpieczeństwa zarówno dla oryginalnego jak i zmienionego protokołu.

Dane raportowane w abstrakcie Vu 2025 (czasie trwania obserwacji: 413 dni) pokrywają się z wnioskami przedstawionymi powyżej. W abstrakcie podkreślono, że zdarzenia niepożądane miały głównie łagodny lub umiarkowany charakter. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne/umiarkowane, nie prowadziły do przerwania leczenia i ich częstość zmniejszała się w kolejnych cyklach.

Udział uczestników, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszał się w kolejnych cyklach; z 34,6% (n=62/179) oraz 11,4% (n=17/149) w cyklu 1 do 10,3% (n=7/68) oraz 5,2% (n=3/58) w cyklu 9 - odpowiednio dla danych z pierwotnego i zmienionego protokołu.

Zarówno w analizie według pierwotnego, jak i zmienionego protokołu, żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie miała stopnia ≥3, nie była ciężkim zdarzeniem niepożądanym ani nie prowadziła do przerwania leczenia.

Szczegółowe dane raportowane na plakacie Vu 2025 podsumowano w Tab. 36.

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z plakatu Vu 2025.

Zdarzenie	Pierwotny protokół ≥28 dni przerwy między cyklami N=179		Zmieniony protokół Dopuszczono ≥7 dni przerwy między cyklami N=149	
	ER ^a	n (%)	ER ^a	n (%)
Jakiegokolwiek AE	9,0	152 (84,9)	5,4	112 (75,2)
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem*	4,1	96 (53,6)	-	-
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	0,4	36 (20,1)	0,2	23 (15,4)
Jakiegokolwiek SAE	0,3	33 (18,4)	0,1	17 (11,4)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	3,2	82 (45,8)	2,3	23 (15,4)

Zdarzenie	Pierwotny protokół ≥28 dni przerwy między cyklami N=179		Zmieniony protokół Dopuszczono ≥7 dni przerwy między cyklami N=149	
	ER ^a	n (%)	ER ^a	n (%)
Jakiegolwiek zakażenie	1,0	91 (50,8)	0,7	60 (40,3)
Jakiegolwiek ciężkie zakażenie*	<0,1	4 (2,2)	-	-
Zdarzenie zakończone zgonem ^b	<0,1	4 (2,2)	0	0
Przerwanie leczenia z powodu AE	<0,1	4 (2,2) ^c	<0,1	2 (1,3) ^d
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u ponad 10% uczestników) ^e :				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1,7	52 (29,1)	1,3	19 (12,8)
COVID-19	0,2	40 (22,3)	<0,1	8 (5,4)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,1	16 (8,9)	0,2	19 (12,8)
Ból głowy	0,6	36 (20,1)	0,3	19 (12,8)
Zapalenie nosogardzieli	0,2	28 (15,6)	<0,1	11 (7,4)
Biegunka	0,2	24 (13,4)	<0,1	9 (6,0)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,2	21 (11,7)	<0,1	3 (2,0)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0,2	19 (10,6)	<0,1	5 (3,4)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	0,2	18 (10,1)	0,2	8 (5,4)
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia*	0,1	15 (8,4)	-	-
Miastenia (<i>myasthenia gravis</i>)*	0,1	14 (7,8)		

n - liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy.

* Dane raportowane na plakacie van Doorn 2024.

^a Wskaźnik zdarzeń (ang. *event rate*, ER) obliczono jako liczbę zdarzeń na całkowity PYFU (łączny czas obserwacji pacjentów w latach).

^b Zdarzenia zakończone zgonem (przerzutowy rak nerki, zatrzymanie krążenia, guz płuca oraz COVID-19/niewydolność oddechowa) nie były związane z leczeniem efgartigimodem alfa SC, zgodnie z oceną badaczy.

^c Przerwania leczenia były spowodowane: przerzutowym rakiem nerki (cykl 1, zgon), zatrzymaniem krążenia (cykl 2, zgon), COVID-19/niewydolnością oddechową (cykl 3, zgon) oraz przełomem miastenicznym (cykl 1).

^d Przerwania leczenia były spowodowane: chorobą Bowena (cykl 5), przerzutami do wątroby (cykl 8) oraz rakiem odbytnicy w stadium IV (cykl 8).

^e Najczęstsze zdarzenia niepożądane (AE) występujące u >10% uczestników otrzymujących efgartigimod alfa PH20 SC w którymkolwiek z punktów odcięcia danych.

Dane z raportowane na *clinicaltrials.gov*

Rejestr *clinicaltrials* prezentuje zbiorcze dane bezpieczeństwa w horyzoncie do 3,5 roku (populacja bezpieczeństwa N=180):

- Łączna liczba AE: 3325 zdarzeń
- Łączna liczba SAE: 107 zdarzeń
- Łączna liczba AESI: 420 zdarzeń

Szczegółowe zestawienie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych innych niż poważne (AE), zgłoszonych w rejestrze *clinicaltrials* (klasyfikacja według MedDRA 24.1) w horyzoncie do 3,5 roku obserwacji, przedstawiono odpowiednio w Tab. 37 i Tab. 38.

Tab. 37. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane w rejestrze *clinicaltrials* (okres obserwacji: 3,5 roku).

Zdarzenie	Liczba pacjentów n (%) N=180
Śmiertelność ogółem	5 (2,78%)

Zdarzenie	Liczba pacjentów n (%) N=180
SAE	55 (30,56%)
Choroby krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	1 (0,56%)
Choroby serca	
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,56%)
Niestabilna dławica piersiowa	2 (1,11%)
Nagle zatrzymanie krążenia	1 (0,56%)
Zastoinowa niewydolność serca	2 (1,11%)
Choroby oka	
Diplopia (podwójne widzenie)	1 (0,56%)
Odwarstwienie siatkówki	1 (0,56%)
Krwotok do ciała szklanego	1 (0,56%)
Choroby żołądka i jelit	
Krwawienie z wrzodu żołądka	1 (0,56%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (0,56%)
Przepuklina pachwinowa	1 (0,56%)
Perforacja jelita	1 (0,56%)
Zapalenie końcowego odcinka jelita krętego (ileitis terminalis)	1 (0,56%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Ropień odbytu	1 (0,56%)
Bakteriemia	1 (0,56%)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	2 (1,11%)
Martwicze zapalenie tkanki łącznej	1 (0,56%)
COVID-19	4 (2,22%)
Zapalenie płuc COVID-19	1 (0,56%)
Biegunka infekcyjna	1 (0,56%)
Zapalenie uchyłków (diverticulitis)	1 (0,56%)
Półpasiec	1 (0,56%)
Zapalenie jąder (orchitis)	1 (0,56%)
Zapalenie płuc	7 (3,89%)
Infekcja rotawirusowa	1 (0,56%)
Sepsa	2 (1,11%)
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,56%)
Infekcja wirusowa	1 (0,56%)
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	
Upadek	1 (0,56%)
Powikłanie po zabiegu	1 (0,56%)
Złamanie żeber	2 (1,11%)
Niedrożność układu zastawkowego (shunt)	1 (0,56%)
Zwężenie układu zastawkowego	1 (0,56%)
Złamanie kręgosłupa	1 (0,56%)
Uraz ścięgna	1 (0,56%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból pleców	1 (0,56%)
Enthesopatia	1 (0,56%)
Oslabienie mięśniowe	1 (0,56%)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (0,56%)

Zdarzenie	Liczba pacjentów n (%) N=180
Zwyrodnienie kręgosłupa	1 (0,56%)
Spondyloartropatia	1 (0,56%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne	
Rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego	1 (0,56%)
Przerzuty do wątroby	1 (0,56%)
Gruczolak jajnika	1 (0,56%)
Rak odbytnicy, stadium IV	1 (0,56%)
Rak nerki z przerzutami	1 (0,56%)
Rak nerkowokomórkowy	1 (0,56%)
Grasiczak	1 (0,56%)
Mięśniak macicy	1 (0,56%)
Choroby układu nerwowego	
Śpiączka	1 (0,56%)
Miastenia gravis (zaostrenie)	11 (6,11%)
Przełom miasteniczny	4 (2,22%)
Omdlenie	1 (0,56%)
Choroby nerek i dróg moczowych	
Niewydolność nerek	1 (0,56%)
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,56%)
POChP	1 (0,56%)
Przewlekła niewydolność oddechowa	2 (1,11%)
Wodobrzusze opłucnej (hydrothorax)	1 (0,56%)
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,56%)
Guz płuca	1 (0,56%)
Niewydolność oddechowa	4 (2,22%)
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	
Operacja przepukliny pępkowej	1 (0,56%)
Polipektomia macicy	1 (0,56%)
Choroby naczyniowe	
Zwężenie żyły ramienno-głowej	1 (0,56%)
Nadciśnienie tętnicze	2 (1,11%)

*zdarzenia były zbierane w wyniku systematycznej oceny.

Tab. 38. Inne zdarzenia niepożądane raportowane w rejestrze *clinicaltrials* (okres obserwacji: 3,5 roku).

Zdarzenie	Liczba pacjentów n (%) N=180
Inne AE (bez ciężkich zdarzeń niepożądanych)	167 (92,78%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	18 (10,00%)
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	13 (7,22%)
Zaburzenia oka	
Zaćma	9 (5,00%)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból w nadbrzuszu	11 (6,11%)
Biegunka	32 (17,78%)

Zdarzenie	Liczba pacjentów n (%) N=180
Nudności	16 (8,89%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zmęczenie	10 (5,56%)
Objawy grypopodobne	14 (7,78%)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	24 (13,33%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	55 (30,56%)
Krwak w miejscu wstrzyknięcia	10 (5,56%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	22 (12,22%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	21 (11,67%)
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	15 (8,33%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	10 (5,56%)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	11 (6,11%)
Gorączka	9 (5,00%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie oskrzeli	9 (5,00%)
COVID-19	52 (28,89%)
Grypa	9 (5,00%)
Zapalenie nosogardła	36 (20,00%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	32 (17,78%)
Zakażenie dróg moczowych	16 (8,89%)
Urazy, zatrucia i powikłania po procedurach	
Stłuczenie	9 (5,00%)
Badania diagnostyczne	
Wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)	12 (6,67%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	17 (9,44%)
Ból pleców	22 (12,22%)
Skurcze mięśni	11 (6,11%)
Ból kończyny	11 (6,11%)
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	13 (7,22%)
Ból głowy	48 (26,67%)
Miastenia gravis	18 (10,00%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	12 (6,67%)
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze	14 (7,78%)

*zdarzenia były zbierane w wyniku systematycznej oceny.

Dane długoterminowe pochodzące z rejestru *clinicaltrials* wskazują, że przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa (ADA) wystąpiły u 19,7% uczestników (35 spośród 178 ocenianych). Przeciwciała o aktywności neutralizującej (NAb) wobec efgartigimodu alfa odnotowano u 6,2% uczestników (11/178). Ponadto u 28,8% badanych (49/170) stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanej hialuronidazie PH20 (rHuPH20), natomiast neutralizujące przeciwciała anty-rHuPH20 wykryto u 0,6% uczestników (1/167).

Na stronie rejestru przedstawiono również dane dotyczące liczby wizyt szkoleniowych niezbędnych, aby uczestnicy badania lub ich opiekunowie uzyskali kompetencje do rozpoczęcia samodzielnego bądź wspieranego podawania efgartigimodu alfa PH20 SC w warunkach domowych (okres obserwacji: do 3,5 roku). W analizowanej populacji bezpieczeństwa (N=166) najwięcej osób osiągało wymaganą kompetencję już po jednej wizycie szkoleniowej (45,8%). Dwie wizyty były potrzebne u 13,9% uczestników, a trzy wizyty u 11,4%. U części badanych proces szkolenia trwał dłużej: czterech wizyt wymagało 12,7% osób, pięciu - 1,8%, sześciu - 5,4%, dziewięciu - 1,2%, natomiast jedenastu i więcej wizyt jedynie 0,6% pacjentów. Jednocześnie 4,8% uczestników nie wymagało żadnych wizyt szkoleniowych. Dane te wskazują, że przeważająca większość pacjentów nabywała umiejętność samodzielnego podawania leku w krótkim czasie, zazwyczaj w trakcie jednej lub dwóch wizyt szkoleniowych.

W całej populacji bezpieczeństwa (N=180) wśród podań leku realizowanych w warunkach domowych podania wykonywane samodzielnie przez pacjenta lub z pomocą opiekuna stanowiły 49,2% wszystkich domowych podań. Spośród nich 47,5% stanowiły podania wykonane samodzielnie przez uczestników, natomiast 1,7% - podania realizowane przez opiekuna (dane z EU Clinical Trials Register, EudraCT 2020-004086-38). Obserwacja ta potwierdza praktyczną wykonalność domowego stosowania efgartigimodu alfa PH20 SC i wskazuje, że znaczna część pacjentów po odpowiednim przeszkoleniu przechodziła na samodzielne podawanie leku.

6.1.5 Dane z abstraktu Cortes 2024

W abstrakcie Cortes 2024 oceniono skuteczność efgartigimodu alfa SC u pacjentów z gMG, którzy we wcześniejszych badaniach otrzymywali postać dożylną (IV) lub podskórną (SC).

Na grudzień 2022 r. 179/184 uczestników otrzymało ≥ 1 dawkę efgartigimodu alfa SC, wcześniej pacjenci otrzymywali:

- efgartigimod alfa IV (grupa IV-SC: 127/179 (70,9%));
- efgartigimod alfa SC (grupa SC-SC: 52/179 (29,1%)).

Średni (SD) czas trwania badania wynosił:

- 413,9 (107,9) dni (136,9 pacjentolat obserwacji) w grupie IV-SC;
- 410,4 (96,7) dni (56,5 pacjentolat obserwacji) w grupie SC-SC.

W Tab. 39 tabeli przedstawiono wyjściowe dane demograficzne uczestników z uwzględnieniem wcześniejszego sposobu leczenia.

Tab. 39. Wyjściowe dane demograficzne – dane raportowane w Cortes 2024.

Parametr	IV-SC (n=127)	SC-SC (n=52)
Wiek, średnia (SD), lata	50,4 (15,3)	51,4 (16,2)
Kobiety, n (%)	90 (70,9)	29 (55,8)
Masa ciała, średnia (SD), kg	78,8 (19,8)	78,9 (21,4)
AChR-Ab+, n (%)	98 (77,2)	43 (82,7)
MG-ADL - wynik całkowity, średnia (SD)	8,2 (3,4)	7,1 (3,4)
MG-QoL15r - wynik całkowity, średnia (SD)	14,0 (6,8)	12,6 (7,0)

Parametr	IV-SC (n=127)	SC-SC (n=52)
Wyjściowy wynik EQ-5D-5L VAS, średnia (SD)	58,7 (18,6)	61,3 (18,8)
Leczenie miastonii w pierwszym roku, n (%)		
Jakikolwiek steroid*	88 (69,3)	40 (76,9)
Jakikolwiek NSIST†	66 (52,0)	23 (44,2)
Jakikolwiek AChEI‡	105 (82,7)	45 (86,5)
Steroid + NSIST†	50 (39,4)	19 (36,5)
Tylko AChEI	21 (16,5)	8 (15,4)

SD - odchylenie standardowe; AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino; MG-ADL (- skala oceniająca wpływ miastonii na codzienne funkcjonowanie (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MG-QoL15r - 15-pytaniowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised*); EQ-5D-5L - ogólna skala jakości życia (5 wymiarów, 5 poziomów nasilenia); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *Non-Steroidal Immunosuppressive Therapy*); AChEI - inhibitor acetylocholinoesterazy (ang. *Acetylcholinesterase Inhibitor*).

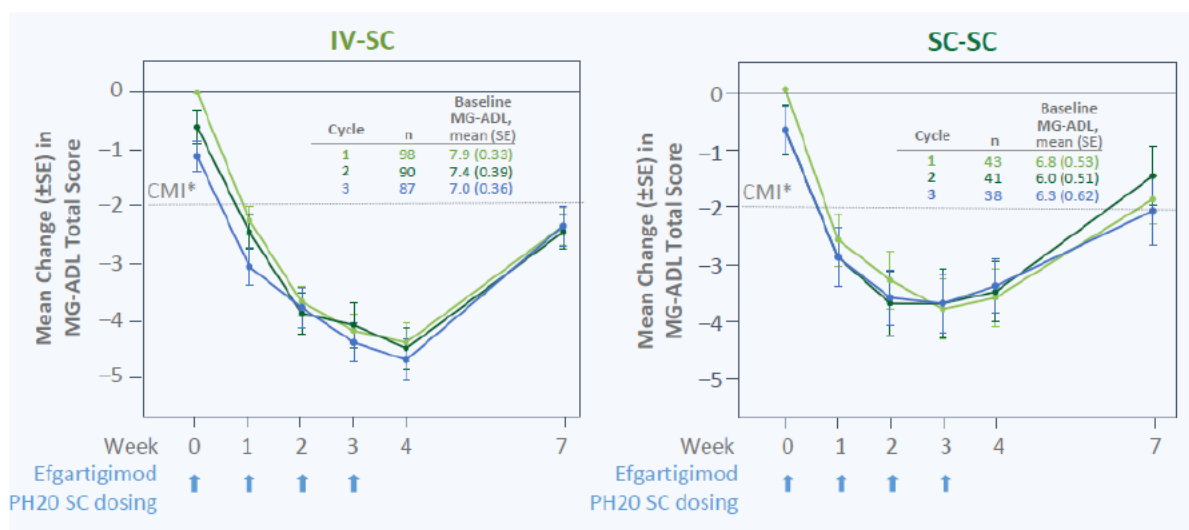
* Deflazakort, hydrokortyzon, metyloprednizolon, bursztynian sodowy metyloprednizolonu, prednizolon, octan prednizolonu i/lub prednizon.

† Azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu i/lub takrolimus.

‡ Chlorek ambenoniumu, bromek distygminy, bromek pirydostygminy i/lub pirydostygmina.

U uczestników AChR-Ab+ (IV-SC: n = 98; SC-SC: n = 43) średni [SE] całkowity wynik MG-ADL poprawił się od wartości wyjściowej do 4. tygodnia 1. cyklu (IV-SC: -4,3 [0,33]; SC-SC: -3,6 [0,49]) i pozostawał stabilny w kolejnych cyklach w obu podgrupach – patrz Rys. 18.

Rys. 18. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej - badanie ADAPT-SC+, dane z abstraktu Cortes 2024.



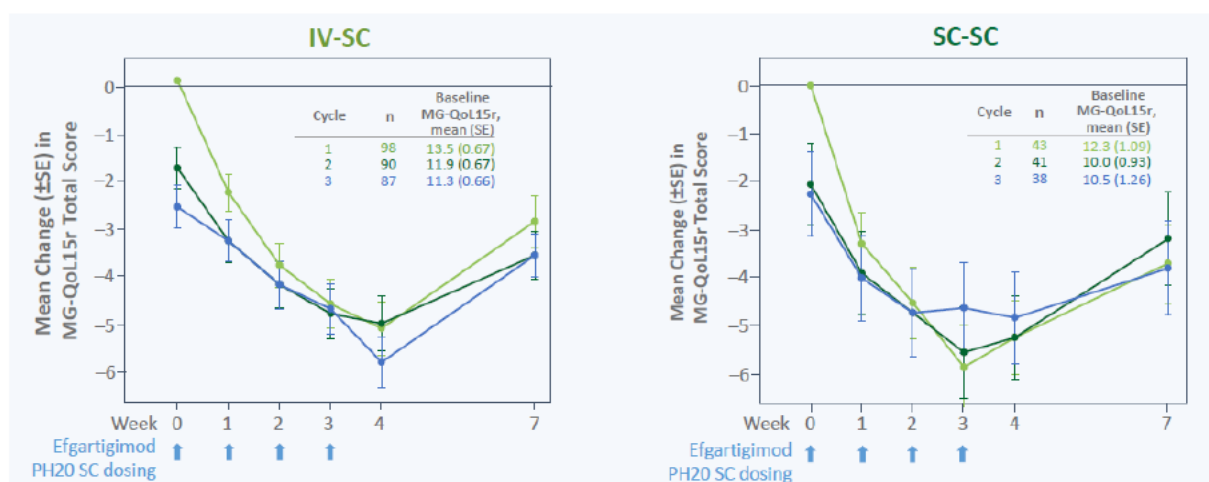
* Poprawa o ≥ 2 punkty w całkowitym wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej badania.

Źródło: Plakat Cortes 2024

Średnie całkowite wyniki MG-QoL15r poprawiły się względem wartości wyjściowej badania w obu podgrupach; średnia (SE) zmiana w 4. tygodniu 1. cyklu wyniosła odpowiednio -5,1 (0,55) w populacji AChR-Ab+ IV-SC oraz -5,1 (0,74) w populacji SC-SC – patrz Rys. 19. Skala EQ-5D-5L VAS wykazała porównywalną poprawę.

Wyjściowe wyniki MG-QoL15r dla poszczególnych cykli również poprawiały się w kolejnych cyklach leczenia w obu podgrupach, co wskazuje na stopniową poprawę jakości życia w czasie.

Rys. 19. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-QoL15r względem wartości wyjściowej badania - badanie ADAPT-SC+, dane z abstraktu Cortes 2024.



Zdarzenia niepożądane były przeważnie łagodne lub umiarkowane i porównywalne między podgrupami (patrz Tab. 40); najczęstsze to:

- rumień w miejscu wstrzyknięcia (IV-SC: 30,7%; SC-SC: 25,0%),
- COVID-19 (IV-SC: 23,6%; SC-SC: 19,2%),
- ból głowy (IV-SC: 17,3%; SC-SC: 26,9%).

Zgłoszono cztery zgony (w grupie IV-SC); żaden z nich nie był związany z efgartigimodem alfa według oceny badaczy.

Tab. 40. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z plakatu Cortes 2024.

Zdarzenie	IV-SC n=127		SC-SC N=52	
	ER*	n (%)	ER*	n (%)
Jakiegokolwiek AE	7,82	105 (82,7)	11,69	47 (90,4)
Jakiegokolwiek SAE	0,20	18 (14,2)	0,39	15 (28,8)
Jakiegokolwiek ciężkie zakażenie	0,03	4 (3,1)	-	0
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥ 3	0,32	22 (17,3)	0,55	14 (26,9)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	3,28	57 (44,9)	3,17	25 (48,1)
Zdarzenie zakończone zgonem†	0,04	4 (3,1)	-	0
Przerwanie leczenia z powodu AE	0,04	4 (3,1)	-	0
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u ponad 10% uczestników)*:				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1,80	39 (30,7)	1,54	13 (25,0)
Ból głowy	0,36	22 (17,3)	1,29	14 (26,9)
COVID-19	0,26	30 (23,6)	0,19	10 (19,2)
Biegunka	0,15	15 (11,8)	0,25	9 (17,3)
Zapalenie nosogardzieli	0,19	20 (15,7)	0,19	8 (15,4)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,21	15 (11,8)	0,21	6 (11,5)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0,24	13 (10,2)	0,23	6 (11,5)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	0,23	13 (10,2)	0,28	5 (9,6)

Zdarzenie	IV-SC n=127		SC-SC N=52	
	ER*	n (%)	ER*	n (%)

n - liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy.

* ER (event rate) obliczono jako liczbę zdarzeń na całkowity PYFU (pacjentolata obserwacji).

† Zdarzenia zakończone zgonem nie były związane z leczeniem efgartigimodem alfa PH20 SC (wg badaczy).

‡ Najczęstsze AE: zdarzenia występujące u >10% uczestników otrzymujących efgartigimod alfa PH20 SC.

Wniosek:

Efgartigimod alfa PH20 SC wykazał porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z gMG, niezależnie od wcześniejszej drogi podania leku:

- Efgartigimod alfa SC poprawiał całkowity wynik MG-ADL, wykazując stałą i wyraźną skuteczność u pacjentów z gMG, niezależnie od wcześniejszej drogi podania efgartigimodu w poprzednich badaniach.
- Jakość życia pacjentów poprawiała się wraz z kolejnymi cyklami leczenia efgartigimodem alfa SC.
- Zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i były porównywalne między podgrupami.

6.1.6 Podsumowanie

Podsumowując, badanie ADAPT-SC+ dostarcza dowodów, że podskórna forma efgartigimodu alfa może być bezpieczną, dobrze tolerowaną i skuteczną długoterminową terapią dla pacjentów z gMG. Co więcej, możliwość samodzielnego podawania w domu daje większą elastyczność i wygodę w stosunku do formy dożylniej.

6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 41) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Nie zidentyfikowano zestawienia działań niepożądanych dla podskórnej formacji efgartigimodu alfa, w związku z czym w tabeli poniżej ujęto wszystkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania efgartigimodu alfa, niezależnie od drogi podania. Dane zostały przedstawione w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 41. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 14.07.2026) [EudraVigilance].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	25
Choroby serca	36
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	3
Choroby ucha i błędnika	4

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby endokrynologiczne	3
Choroby oka	62
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	104
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	402
Choroby wątroby i dróg żółciowych	7
Choroby układu odpornościowego	53
Infekcje i choroby pasożytnicze	278
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	169
Odchylenia w parametrach badań	87
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	99
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	32
Choroby układu nerwowego	308
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	4
Kwestie związane z produktem	5
Choroby psychiczne	39
Choroby nerek i układu moczowego	22
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Choroby układu rozrodczego i piersi	100
Choroby skóry i tkanki podskórnej	85
Zaburzenia społeczne	31
Procedury chirurgiczne i medyczne	98
Choroby naczyniowe	28
ŁĄCZNIE	931

6.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Vyvgart® Hytrulo⁵ (podskórna postać efgartigimodu alfa). Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 42).

⁵ Vyvgart® Hytrulo to nazwa handlowa podskórnej formułacji efgartigimodu alfa z dodatkiem hialuronidazy, zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych.

Tab. 42. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 14.07.2026) [VigiAccess].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	37
Choroby serca	108
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	6
Choroby ucha i błędnika	31
Choroby endokrynologiczne	12
Choroby oka	225
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	384
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 115
Choroby wątroby i dróg żółciowych	15
Choroby układu odpornościowego	87
Infekcje i choroby pasożytnicze	761
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	506
Odchylenia w parametrach badań	293
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	82
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	417
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	95
Choroby układu nerwowego	836
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	4
Kwestie związane z produktem	33
Choroby psychiczne	151
Choroby nerek i układu moczowego	96
Choroby układu rozrodczego i piersi	29
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	423
Choroby skóry i tkanki podskórnej	222
Zaburzenia społeczne	84
Procedury chirurgiczne i medyczne	347
Choroby naczyniowe	138
ŁĄCZNIE	6 537

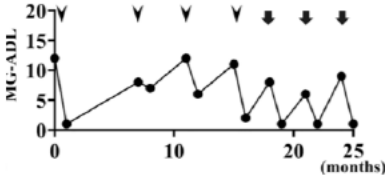
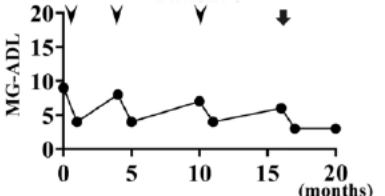
7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 2 badania z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano efgartigimod alfa podawany podskórnie:

- Yoshikawa 2025 (publikacja);
- King 2024 (abstrakt konferencyjny).

W Tab. 43 przedstawiono dane dla zidentyfikowanych opracowań dotyczących stosowania efgartigimodu alfa SC w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Opisano metodykę badań, charakterystykę i liczebność populacji. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych

Tab. 43. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Badanie	Metodyka			Wyniki	Wnioski																
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																		
Yoshikawa 2025	Retrospektywne badanie obserwacyjne	17 pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), z czego 3 pacjentów przeszło z efgartigimodu alfa IV na efgartigimod alfa SC (pacjenci 14, 15, 17) - patrz tabela poniżej. <table><tr><th>Pacjent</th><th>Wiek / płeć</th><th>Czas trwania choroby (lata)</th><th>Klasyfikacja kliniczna*</th></tr><tr><td>14</td><td>46/K</td><td>8</td><td>TAMG</td></tr><tr><td>15</td><td>42/K</td><td>14</td><td>EOMG</td></tr><tr><td>17</td><td>66/M</td><td>4</td><td>Musk-MG</td></tr></table> K - kobieta; M - mężczyzna; TAMG - miastenia związana z obecnością grasiczaka (ang. <i>thymoma-associated myasthenia gravis</i>); EOMG - miastenia o wczesnym początku (ang. <i>early-onset myasthenia gravis</i>), wiek zachorowania < 50 lat; Musk-MG - miastenia z obecnością przeciwciał przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. <i>muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis</i>) * W badaniu nie przedstawiono wprost informacji dotyczącej statusu serologicznego pacjentów w odniesieniu do obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Podane klasyfikacje kliniczne sugerują jednak, że pacjenci oznaczeni jako nr 14 i 15 (TAMG, EOMG) z dużym prawdopodobieństwem posiadają przeciwciała przeciwko AChR, natomiast pacjent nr 17 (Musk-MG) ich nie posiada, gdyż w tej postaci choroby charakterystyczna jest obecność przeciwciał przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (MuSK).	Pacjent	Wiek / płeć	Czas trwania choroby (lata)	Klasyfikacja kliniczna*	14	46/K	8	TAMG	15	42/K	14	EOMG	17	66/M	4	Musk-MG	Skala MG-ADL (<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>). Definicja odpowiedzi w skali MG-ADL: poprawa ≥ 2 punkty utrzymana ≥ 4 tygodnie, pierwsza poprawa ≥ 4 tygodnie po pierwszej dawce	Wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię od efgartigimodu alfa dożylnego. 3 pacjentów przeszło na formę podskórną (pacjenci 14, 15, 17). Pacjent 14 otrzymał pierwszy cykl efgartigimodu alfa podskórnego po czterech cyklach dożylnych, a następnie dwa kolejne cykle podskórne w odstępie 3 miesięcy. Pacjent preferował samodzielne podawanie leku w domu. Po przeszkoleniu w szpitalu z powodzeniem realizował kolejne cykle we własnym zakresie. Patient 14  Pacjent 15 otrzymał jeden cykl efgartigimodu alfa podskórnego oraz jeden cykl rozanoliksizumabu po trzech cyklach efgartigimodu alfa dożylnego. Patient 15  Pacjent 17 otrzymał jeden cykl rozanoliksizumabu po czterech cyklach efgartigimodu alfa dożylnego. Pacjent wykazał odpowiedź na leczenie rozanoliksizumabem, ale preferował kolejne dwa cykle podskórnego efgartigimodu alfa, ponieważ objawy resztkowe po rozanoliksizumabie były wyraźniejsze (wynik MG-ADL = 4) w porównaniu z ostatnim cyklem efgartigimodu alfa dożylnego (wynik MG-ADL = 0).	Pacjenci początkowo leczeni dożylnym efgartigimodem alfa mogli bezpiecznie i skutecznie przejść na formy podskórne. Skuteczność leczenia podskórnego była porównywalna do tej uzyskanej w formie dożylniej. Autorzy sugerują, że podanie podskórne, dzięki wygodzie związanej z możliwością samodzielnych iniekcji, może zwiększyć przyszły popyt na inhibitory FcRn w leczeniu miastonii.
Pacjent	Wiek / płeć	Czas trwania choroby (lata)	Klasyfikacja kliniczna*																		
14	46/K	8	TAMG																		
15	42/K	14	EOMG																		
17	66/M	4	Musk-MG																		

Badanie	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
				Patient 17 Chociaż obserwowano wahania objawów miastonii, odpowiedź na formy podskórne była podobna do poprzednich cykli efgartigimodu alfa dożylnego u wyżej wymienionych pacjentów. Dodatkowo pacjenci 14 i 17 byli oporni na leczenie konwencjonalne i wymagali częstych hospitalizacji z powodu zaostrzeń objawów miastonii. Jednak po włączeniu inhibitorów FcRn hospitalizacje nie były już potrzebne. Działania niepożądane: U pacjenta 14 pojawiła się wysypka w miejscu wstrzyknięcia po przejściu na efgartigimod alfa SC. Pacjent mógł kontynuować leczenie, stosując miejscowo glikokortykosteroid.	
King 2024	Badanie retrospektywne	3 pacjentów z uogólnioną miastenią z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR+ gMG), którzy przeszli na podskórne podawanie efgartigimodu alfa po 2 cyklach efgartigimodu alfa dożylnego Średni wiek: 50,33 ± 5,51 lat. Płeć: 1 mężczyzna, 2 kobiety.	Ocena za pomocą MG-ADL (<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>). Klinicznie istotna poprawa = ≥2 punkty poprawy w MG-ADL.	Po 1. cyklu IV: wszyscy pacjenci wykazali ≥2-punktową poprawę MG-ADL (średnia wartość przed efgartigimodem alfa 8,33 [±0,58] w porównaniu z 6,00 [±0] po pierwszym cyklu efgartigimodu alfa IV) Po 2. cyklu IV: poprawę utrzymało 2 z 3 pacjentów (średnia wartość po drugim cyklu efgartigimodu alfa dożylnego 4,33 [±0,58]) Następnie pacjenci zostali przełączeni na efgartigimod alfa SC. Powodem zmiany były problemy z dostępem dożylnym u 2 pacjentów oraz preferencja krótszego czasu infuzji u 1 pacjenta. Wyniki po przejściu na efgartigimod alfa SC: 2 pacjentów osiągnęło dalszą poprawę o ≥2 punkty w skali MG-ADL. 1 pacjent utrzymał poprawę uzyskaną po IV. Nie zgłoszono działań niepożądanych po podaniu SC.	Efgartigimod alfa podawany podskórnie utrzymał lub poprawił klinicznie istotne zmiany w MG-ADL, które wcześniej uzyskano po podaniu dożylnego efgartigimodu alfa.

gMG - uogólniona miastenia gravis (ang. *generalized Myasthenia Gravis*); AChR-Ab+ - dodatnie przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibody positive*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); TAMG - miastenia związana z grasiczakiem (ang. *thymoma-associated myasthenia gravis*); EOMG - miastenia o wczesnym początku (ang. *early-onset myasthenia gravis*); MuSK-MG - miastenia z przeciwciałami przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. *muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis*); MG-ADL - skala aktywności życia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); FcRn - receptor noworodkowy Fc (ang. *neonatal Fc receptor*).

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu alfa w postaci roztworu do iniekcji podskórnej w amputkostrykawce (Vyvgart®) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania efgartigimodu alfa podawanego podskórnie (SC) z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (IV), rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabu.

Do dnia 01/02.07.2026, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie, w którym bezpośrednio porównano efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV:

- ADAPT SC - podstawowym celem badania ADAPT-SC było wykazanie nie gorszej skuteczności 4 cotygodniowych podań efgartigimodu alfa podskórnego w porównaniu z efgartigimodem alfa dożylnym u pacjentów z uogólnioną miastenią, ocenianej jako procentowa zmiana względem wartości wyjściowej całkowitego stężenia IgG w 4. tygodniu (tydzień po ostatnim podaniu leku w cyklu). W badaniu ADAPT-SC oceniano również punkty końcowe z zakresu liczby pacjentów wykazujących odpowiedź według skal MG-ADL i QMG oraz średniej zmiany względem wartości wyjściowej całkowitego wyniku w każdej z tych skal. Dane były raportowane dla subpopulacji AChR-Ab+, która stanowi populację docelową określoną we wnioskowanym wskazaniu.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efgartigimod podawany podskórnie z rawulizumabem ani rozanoliksyzumabem. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Ze względu na strukturę dostępnej sieci dowodów konieczne było zastosowanie podwójnego porównania pośredniego. W pierwszym etapie porównano efgartigimod podawany dożylnie z rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem, wykorzystując placebo jako wspólny komparator. Następnie porównano efgartigimod podawany podskórnie z rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem, wykorzystując efgartigimod podawany dożylnie jako wspólny komparator.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego w analizie uwzględniono następujące badania:

- Porównanie efgartigimod SC vs efgartigimod IV:
 - ADAPT SC;

- Porównanie efgartigimod IV vs placebo:
 - ADAPT;
 - Howard 2019;
- Porównanie rawulizumab vs placebo:
 - CHAMPION MG;
- Porównanie rozanoliksyzumab vs placebo:
 - MycarinG.

Dodatkowo, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne oraz 2 badania z zakresu efektywności praktycznej. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono wyniki raportowane w badaniu ADAPT-SC+ (przedłużona faza badania ADAPT-SC) oraz wyniki z 2 baz danych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, VigiAccess).

W przypadku badań RCT ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono wg skali RoB 2. Ocenę przeprowadzono z uwzględnieniem trzech punktów końcowych: zmiany od wartości wyjściowej wyniku w skali MG-ADL, odpowiedzi w skali MG-ADL oraz bezpieczeństwa. Badanie ADAPT-SC oceniono jako niosące ze sobą pewne ryzyko błędu systematycznego. Pewnie zastrzeżenia w zakresie oceny jakości badania wynikały z braku informacji o metodzie randomizacji oraz braku zaślepienia, które może wpływać na ocenę wyniku. Pozostałe badania posiadały niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Opracowanie wtórne oceniono jako krytycznie niskiej jakości według skali AMSTAR 2. Krytycznie niska ocena wynikała m.in. z braku listy badań wykluczonych z przeglądu oraz braku kompleksowej strategii wyszukiwania literatury. Badania uwzględnione w ramach efektywności praktycznej oceniono jako badania o niskiej wiarygodności według kryteriów kwestionariusza NOS.

Poniżej podsumowano wyniki z przeprowadzonej analizy. Wszystkie wyniki, z wyjątkiem danych z zakresu analizy bezpieczeństwa, dotyczą populacji AChR-Ab+.

Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV

W zakresie farmakodynamiki, odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść efgartigimodu alfa SC w przypadku zmiany wartości całkowitego poziomu IgG w 4. tygodniu analizy (I-rzędowy punkt końcowy badania ADAPT-SC) oraz zmiany poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab) w 5. tygodniu. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 44.

Testowana w badaniu hipoteza o nie gorszej skuteczności efgartigimodu alfa podskórnego w porównaniu z efgartigimodem alfa dożylnym została potwierdzona.

Tab. 44. Wyniki z zakresu farmakodynamiki - zmiana całkowitego stężenia IgG oraz poziomu AChR-Ab.

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
Zmiana całkowitego stężenia IgG						
4. tydzień	-66,9	9,41	-62,4	9,42	-4,50 (-8,53; -0,47)	0,031
Zmiana poziomu AChR-Ab						
0. tydzień^	0,0	0,00	0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień^	-42,5	10,06	-43,7	10,51	1,20 (-3,03; 5,43)	0,579
2. tydzień^	-57,4	9,32	-55,1	10,31	-2,30 (-6,34; 1,74)	0,267
3. tydzień^	-61,8	10,73	-59,2	11,26	-2,60 (-7,12; 1,92)	0,262
4. tydzień	-62,2	11,81	-59,6	11,80	-2,60 (-7,45; 2,25)	0,296
5. tydzień	-55,3	10,20	-47,2	20,21	-8,10 (-14,66; -1,54)	0,017
6. tydzień	-40,4	21,00	-29,9	31,27	-10,50 (-21,42; 0,42)	0,063
7. tydzień	-26,7	31,93	-15,8	38,18	-10,90 (-25,35; 3,55)	0,143
8. tydzień	-14,5	52,46	-7,1	40,83	-7,40 (-26,74; 11,94)	0,455
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	13,5	155,36	10,3	53,24	3,20 (-44,73; 51,13)	0,896

Dane odczytane z CT: NCT04735432.

IV - dożylny, SC - podskórny, SE - błąd standardowy (ang. *standard error*), SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] podanie dawki leku

W przypadku ciągłych punktów końcowych dotyczących skuteczności, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść formy podskórnej w zakresie zmiany wyników ciężkości choroby w skali QMG w 3. tygodniu analizy. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 45.

Tab. 45. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości od wartości wyjściowych do 10. tygodnia w zakresie skal MG-ADL i QMG.

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
Zmiana wartości w skali MG-ADL						
0. tydzień^	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień^	-2,40	2,41	-2,10	2,24	-0,30 (-1,26; 0,66)	0,541
2. tydzień^	-3,99	3,09	-3,20	2,65	-0,79 (-1,97; 0,39)	0,194
3. tydzień^	-5,10	2,75	-4,20	2,44	-0,90 (-1,97; 0,17)	0,103
4. tydzień	-5,30	2,82	-4,60	2,58	-0,70 (-1,81; 0,41)	0,220
5. tydzień	-5,00	2,62	-4,29	2,65	-0,71 (-1,79; 0,37)	0,201
6. tydzień	-4,50	2,41	-3,90	3,19	-0,60 (-1,76; 0,56)	0,314
7. tydzień	-4,11	2,21	-3,49	3,05	-0,62 (-1,71; 0,47)	0,270
8. tydzień	-3,58	2,68	-2,78	3,05	-0,80 (-1,98; 0,38)	0,187
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	-2,37	3,49	-2,17	3,26	-0,20 (-1,59; 1,19)	0,778
Zmiana wartości w skali QMG						
0. tydzień^	0,0	0,00	0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa SC (N=45)		Efgartigimod alfa IV (N=46)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia	SD	Średnia	SD		
1. tydzień [^]	-3,29	3,76	-2,09	3,26	-1,20 (-2,65; 0,25)	0,107
2. tydzień [^]	-4,71	4,29	-3,60	3,26	-1,11 (-2,68; 0,46)	0,169
3. tydzień [^]	-6,10	4,76	-4,49	0,00*	-1,61 (-3,00; -0,22)	0,026
4. tydzień	-6,50	4,70	-5,40	3,59	-1,10 (-2,82; 0,62)	0,214
5. tydzień	-6,30	4,43	-5,10	4,07	-1,20 (-2,95; 0,55)	0,182
6. tydzień	-5,49	4,29	-5,28	4,14	-0,21 (-1,94; 1,52)	0,813
7. tydzień	-4,30	3,76	-4,19	4,07	-0,11 (-1,72; 1,50)	0,894
8. tydzień	-4,31	4,43	-3,19	4,00	-1,12 (-2,86; 0,62)	0,209
9. tydzień	-	-	-	-	-	-
10. tydzień	-2,49	4,56	-2,69	4,07	0,20 (-1,58; 1,98)	0,826

Dane odczytane z wykresu przy użyciu programu WebPlotDigitizer.

IV - dożyły, SC - podskórny, SE - błąd standardowy (ang. *standard error*), SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] podanie dawki leku

* wartość niemożliwa do odczytania na wykresie

W przypadku binarnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść formy podskórnej w zakresie poprawy w całkowitym wyniku MG-ADL o ≥ 9 punktów w 4. tygodniu analizy, w przypadku efektu wyrażonego jako różnica ryzyka (RD). W pozostałych punktach końcowych nie odnotowano wyników istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa SC względem efgartigimodu alfa IV w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Punkt końcowy		EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź MG-ADL		32/45 (71,1%)	33/46 (71,7%)	0,97 (0,39; 2,41)	0,947	-0,01 (-0,19; 0,18)	0,947	-
Poprawa wyniku MG-ADL w 4. tygodniu	Pogorszenie*	0/43 (0,0%)	1/44 (2,3%)	0,33 (0,01; 8,41)	0,505	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,466	-
	0*	1/43 (2,3%)	3/44 (6,8%)	0,33 (0,03; 3,26)	0,340	-0,04 (-0,13; 0,04)	0,312	-
	1*	2/43 (4,7%)	0/44 (0,0%)	5,36 (0,25; 115,00)	0,283	0,05 (-0,03; 0,12)	0,224	-
	≥2**	40/43 (93,0%)	40/44 (90,9%)	1,33 (0,28; 6,34)	0,718	0,02 (-0,09; 0,14)	0,716	-
	≥3**	36/43 (83,7%)	37/44 (84,1%)	0,97 (0,31; 3,05)	0,963	0,00 (-0,16; 0,15)	0,963	-
	≥4**	31/43 (72,1%)	32/44 (72,7%)	0,97 (0,38; 2,48)	0,947	-0,01 (-0,19; 0,18)	0,947	-
	≥5**	25/43 (58,1%)	20/44 (45,5%)	1,67 (0,71; 3,89)	0,238	0,13 (-0,08; 0,34)	0,233	-
	≥6**	19/43 (44,2%)	14/44 (31,8%)	1,70 (0,71; 4,07)	0,236	0,12 (-0,08; 0,33)	0,231	-
	≥7**	12/43 (27,9%)	12/44 (27,3%)	1,03 (0,40; 2,64)	0,947	0,01 (-0,18; 0,19)	0,947	-
	≥8**	10/43 (23,3%)	5/44 (11,4%)	2,36 (0,73; 7,61)	0,149	0,12 (-0,04; 0,28)	0,138	-
	≥9**	8/43 (18,6%)	2/44 (4,5%)	4,80 (0,96; 24,09)	0,057	0,14 (0,01; 0,27)	0,036	7,11 NNTB (3,67; 111,15) NNTB
	≥10**	3/43 (7,0%)	1/44 (2,3%)	3,23 (0,32; 32,29)	0,319	0,05 (-0,04; 0,14)	0,295	-
Odpowiedź QMG		31/45 (68,9%)	24/45 (53,3%)	1,94 (0,82; 4,58)	0,132	0,16 (-0,04; 0,35)	0,125	-
Poprawa wyniku QMG w 4. tygodniu	Pogorszenie*	2/43 (4,7%)	1/42 (2,4%)	2,00 (0,17; 22,93)	0,578	0,02 (-0,06; 0,10)	0,568	-
	0*	0/43 (0,0%)	2/42 (4,8%)	0,19 (0,01; 4,00)	0,283	-0,05 (-0,12; 0,03)	0,223	-
	1*	3/43 (7,0%)	4/42 (9,5%)	0,71 (0,15; 3,40)	0,671	-0,03 (-0,14; 0,09)	0,670	-
	≥2**	2/43 (4,7%)	4/42 (9,5%)	0,46 (0,08; 2,68)	0,390	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,380	-
	≥3**	36/43 (83,7%)	31/42 (73,8%)	1,82 (0,63; 5,28)	0,267	0,10 (-0,07; 0,27)	0,261	-
	≥4**	31/43 (72,1%)	28/42 (66,7%)	1,29 (0,51; 3,26)	0,588	0,05 (-0,14; 0,25)	0,587	-
	≥5**	29/43 (67,4%)	25/42 (59,5%)	1,41 (0,58; 3,42)	0,449	0,08 (-0,12; 0,28)	0,447	-
	≥6**	23/43 (53,5%)	22/42 (52,4%)	1,05 (0,45; 2,45)	0,919	0,01 (-0,20; 0,22)	0,919	-
	≥7**	21/43 (48,8%)	18/42 (42,9%)	1,27 (0,54; 2,99)	0,580	0,06 (-0,15; 0,27)	0,579	-
	≥8**	13/43 (30,2%)	10/42 (23,8%)	1,39 (0,53; 3,63)	0,506	0,06 (-0,12; 0,25)	0,504	-

Punkt końcowy		EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	≥9**	12/43 (27,9%)	7/42 (16,7%)	1,94 (0,68; 5,53)	0,218	0,11 (-0,06; 0,29)	0,208	-
	≥10**	9/43 (20,9%)	5/42 (11,9%)	1,96 (0,60; 6,43)	0,267	0,09 (-0,07; 0,25)	0,257	-
Minimalny poziom objawów		20/44 (45,5%)	19/46 (41,3%)	1,18 (0,51; 2,73)	0,691	0,04 (-0,16; 0,25)	0,691	-

EFG IV - efgartigimod alfa w postaci dożyłnej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod alfa w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), p - istotność statystyczna.

* rzeczywiste (nie skumulowane) odsetki

**klinicznie istotna poprawa

Wyniki uzyskane z porównania efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV, wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu preparatów. W przypadku kilku punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa:

- jakichkolwiek TEAE związanych z leczeniem (zarówno dla statystyki OR jak i RD);
- miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zarówno dla statystyki OR jak i RD);
- zaostrzenia objawów miastonii (tylko statystyka RD);
- rumieniu w miejscu wstrzyknięcia (tylko statystyka RD);
- świądu w miejscu wstrzyknięcia (tylko statystyka RD);
- wysypki w miejscu wstrzyknięcia (zarówno dla statystyki OR jak i RD).

Odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść efgartigimodu alfa IV. W odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi formami podania. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 47.

Tab. 47. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa SC względem efgartigimodu alfa IV w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> , AE)	37/55 (67,3%)	28/55 (50,9%)	1,98 (0,92; 4,29)	0,083	0,16 (-0,02; 0,34)	0,077	-
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> , SAE)*	8/55 (14,5%)	4/55 (7,3%)	2,17 (0,61; 7,68)	0,230	0,07 (-0,04; 0,19)	0,218	-
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem^	24/55 (43,6%)	12/55 (21,8%)	2,77 (1,21; 6,38)	0,0163	0,22 (0,05; 0,39)	0,012	4,58 NNTH (2,57; 21,00) NNTH
Jakiegokolwiek ciężkie zakażenie^	1/55 (1,8%)	0/55 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,65)	0,4970	0,02 (-0,03; 0,07)	0,467	-
Zdarzenia szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i> , AESI) - infekcje**	10/55 (18,2%)	9/55 (16,4%)	1,14 (0,42; 3,06)	0,801	0,02 (-0,12; 0,16)	0,801	-
Przerwanie leczenia z powodu AE	2/55 (3,6%)	0/55 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,57)	0,292	0,04 (-0,02; 0,10)	0,230	-
Ciężkie AE (stopień ≥3)	9/55 (16,4%)	4/55 (7,3%)	2,49 (0,72; 8,65)	0,150	0,09 (-0,03; 0,21)	0,136	-
Zgony	0/55 (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	-	-	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u >10% uczestników)							
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)	21***/55 (38,2%)	1/55 (1,8%)	33,35 (4,29; 259,47)	0,001	0,36 (0,23; 0,50)	0,000	2,75 NNTH (2,01; 4,34) NNTH
Ból głowy	7/55 (12,7%)	7/55 (12,7%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,000	0,00 (-0,12; 0,12)	1,000	-

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
COVID-19	2/55 (3,6%)	0/55 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,57)	0,292	0,04 (-0,02; 0,10)	0,230	-
Miastenia	6/55 (10,9%)	1/55 (1,8%)	6,61 (0,77; 56,88)	0,085	0,09 (0,00; 0,18)	0,047	11,00 NNTH (5,54; 787,94) NNTH
Rumień w miejscu wstrzyknięcia [^]	7/55 (12,7%)	0/55 (0,0%)	17,16 (0,96; 308,41)	0,0537	0,13 (0,03; 0,22)	0,007	7,86 NNTH (4,55; 28,79) NNTH
Biegunka [^]	1/55 (1,8%)	3/55 (5,5%)	0,32 (0,03; 3,19)	0,3318	-0,04 (-0,11; 0,03)	0,306	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia [^]	3/55 (5,5%)	0/55 (0,0%)	7,40 (0,37; 146,74)	0,1891	0,05 (-0,01; 0,12)	0,116	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia [^]	5/55 (9,1%)	0/55 (0,0%)	12,09 (0,65; 224,17)	0,0944	0,09 (0,01; 0,17)	0,029	11,00 NNTH (5,79; 109,16) NNTH
Siniak w miejscu wstrzyknięcia [^]	4/55 (7,3%)	0/55 (0,0%)	9,70 (0,51; 184,63)	0,1307	0,07 (0,00; 0,15)	0,058	-
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia [^]	8/55 (14,5%)	0/55 (0,0%)	19,86 (1,12; 353,29)	0,0418	0,15 (0,05; 0,24)	0,003	6,88 NNTH (4,12; 20,70) NNTH

EFG SC - efgartigimod alfa podskórny, EFG IV - efgartigimod alfa dożylny, OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

[^] Dane z plakatu van Doorn 2024.

* Najczęściej zgłaszanym poważnym zdarzeniem niepożądanym (SAE) było pogorszenie miastonii (MG) (5 przypadków w ramieniu efgartigimodu alfa PH20 SC oraz 1 w ramieniu efgartigimodu alfa IV). Spośród tych uczestników wszyscy (6/6) osiągnęli wcześniej klinicznie istotną poprawę (CMI) w skali MG-ADL, a 5 z nich osiągnęło CMI w skali QMG przed wystąpieniem epizodu pogorszenia MG. W obu ramionach badania wszystkie przypadki SAE związane z pogorszeniem MG - z wyjątkiem jednego (który wystąpił w 1. dniu leczenia) - zostały zgłoszone pod koniec 7-tygodniowego okresu obserwacji. Pięciu uczestników z SAE w postaci pogorszenia MG kontynuowało leczenie w badaniu ADAPT-SC+.

** Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstsze były zakażenia dróg moczowych (3,6% uczestników), COVID-19 (1,8% uczestników) oraz zapalenie gardła (1,8% uczestników). Odnotowano tylko jedno ciężkie zakażenie (zapalenie tkanki łącznej [cellulitis] stopnia 3, niezwiązane z miejscem wstrzyknięcia) oraz jedno nieciężkie zakażenie (COVID-19, które doprowadziło do przerwania leczenia), oba w ramieniu efgartigimodu alfa SC.

*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) w ramieniu otrzymującym efgartigimod alfa PH20 SC miały wyłącznie nasilenie łagodne (18/21 uczestników) lub umiarkowane (3/21 uczestników). Większość ISR miała charakter przemijający, ustępowała bez leczenia i żadna nie prowadziła do przerwania terapii.

Najczęstsze ISR (występujące u ≥5% uczestników) obejmowały: wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia oraz ból w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu ADAPT-SC częstość ISR zmniejszała się z każdym kolejnym wstrzyknięciem w cyklu leczenia (21,8% przy pierwszym wstrzyknięciu vs 10,2% przy czwartym).

Efgartigimod alfa SC vs rawulizumab - wyniki porównania pośredniego

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść efgartigimodu SC w zakresie zmian wartości w skalach MG-ADL i QMG w 4. tygodniu analizy. W 10. Tygodniu odnotowano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości w zakresie skal MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.

Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	RAW vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana wartości w skali MG-ADL				
Tydzień 4	-0,70 (-1,81; 0,41)	1,54 (0,27; 2,81)	-2,24 (-3,93; -0,55)	0,0092
Tydzień 10	-0,20 (-1,59; 1,19)	-0,72 (-2,20; 0,76)	0,52 (-1,51; 2,55)	0,6157
Zmiana wartości w skali QMG				
Tydzień 4	-1,10 (-2,82; 0,62)	3,21 (1,44; 4,98)	-4,31 (-6,78; -1,84)	0,0006
Tydzień 10	0,20 (-1,58; 1,98)	-0,41 (-2,23; 1,41)	0,61 (-1,94; 3,16)	0,6386

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnego (ang. *subcutaneous*); RAW - rawulizumab; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna.

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

Efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab - wyniki porównania pośredniego

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść efgartigimodu SC w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4/6. tygodniu analizy oraz w poprawie całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej. W zakresie zmian wartości w skali MG-ADL oraz w poprawie całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej odnotowano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 49 i Tab. 50.

Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości w zakresie skal MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana wartości w skali MG-ADL				
Tydzień 4./6.	-0,70 (-1,81; 0,41)	0,71 (-0,71; 2,13)	-1,41 (-3,21; 0,39)	0,1252
Tydzień 10./12.	-0,20 (-1,59; 1,19)	-0,30 (-1,63; 1,03)	0,10 (-1,82; 2,02)	0,9189
Zmiana wartości w skali QMG				
Tydzień 4./6.	-1,10 (-2,82; 0,62)	1,95 (-0,14; 4,04)	-3,05 (-5,76; -0,34)	0,0272

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnego (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

Tab. 50. Wyniki z zakresu skuteczności - poprawa wyniku w skali MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Statystyka OR				
Poprawa całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej	1,33 (0,28; 6,34)	1,05 (0,37; 3,03)	1,27 (0,19; 8,31)	0,8055

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	EFG SC vs EFG IV	ROZ vs EFG IV*	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Statystyka RD				
Poprawa całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej	0,02 (-0,09; 0,14)	0,04 (-0,18; 0,26)	-0,02 (-0,27; 0,23)	0,8745
Statystyka OR				
Poprawa całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej	1,82 (0,63; 5,28)	0,20 (0,07; 0,59)	9,10 (2,02; 41,00)	0,0040
Statystyka RD				
Poprawa całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej	0,10 (-0,07; 0,27)	-0,36 (-0,59; -0,13)	0,46 (0,17; 0,75)	0,0016

EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); ROZ - rozanoliksyzumab; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); p - istotność statystyczna; QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

* Wynik porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 16.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego efgartigimod alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Wnioskowana forma preparatu Vyvgart® w ampułkostrzykawce została wprowadzona na rynek w 2025 roku [EMA 2025]. Z tego względu brak jest obecnie danych dotyczących jej stosowania w praktyce klinicznej. W niniejszej analizie uwzględniono badania prowadzone z wykorzystaniem efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Założono, że obie formułacje nie będą istotnie różnić się pod względem skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa, ponieważ zawierają tę samą substancję czynną, stosowaną w takiej samej dawce (ampułkostrzykawka ma nieco wyższe stężenie leku przy tej samej dawce) i obie są podawane w formie iniekcji podskórnej. Różnice między nimi mają przede wszystkim charakter praktyczny (przygotowanie do iniekcji, substancje pomocnicze, stabilność), co może wpływać głównie na wygodę stosowania zarówno dla pacjenta, jak i personelu medycznego. Poniżej przedstawiono tabelę porównawczą z dwiema dostępnymi formami preparatu Vyvgart® do wstrzykiwań.

Tab. 51. Różnice pomiędzy preparatem Vyvgart® do wstrzykiwań w fiolce i ampułkostrzykawce.

Cecha	Fiolka	Ampułkostrzykawka
Droga podania	podskórna	podskórna
Dawka	1 000 mg efgartigimodu alfa w 5,6 ml (180 mg/ml)	1 000 mg efgartigimodu alfa w 5 ml (200 mg/ml)
Substancje pomocnicze	Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20) L-histydyna	Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20) Chlorowodorek L-argininy

Cecha	Fiolka	Ampułkostrzykawka
	Chlorowodorek L-histydyny jednowodny L-metionina Polisorbat 20 (E432) Chlorek sodu Sacharoza Woda do wstrzykiwań	L-histydyna Chlorowodorek L-histydyny jednowodny L-metionina Polisorbat 80 (E433) Chlorek sodu Sacharoza Woda do wstrzykiwań
Przygotowanie do iniekcji	Pobranie ze strzykawką	Gotowa do użycia
Przechowywanie poza lodówką	max. 3 dni	max. 1 miesiąc

Ponadto w badaniu Hargraves 2025 (badanie RCT, cross-over, przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników, wyniki opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego), wykazano bioekwiwalencję efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w ampułkostrzykawce (PFS, ang. *prefilled syringe*) względem postaci w fiolce podawanej z użyciem oddzielnej strzykawki (V+S, ang. *vial + syringe*). Dla kluczowych parametrów ekspozycji (C_{max} oraz AUC_{0-inf}) 90% przedziały ufności dla stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric least-squares mean ratio*) mieściły się w predefiniowanych granicach bioekwiwalencji 80-125% (patrz Tab. 52). W zakresie bezpieczeństwa częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy obiema postaciami. Najczęściej zgłaszano łagodne do umiarkowanych reakcje w miejscu podania (m.in. przebarwienie, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, krwaki), bez obserwowanych różnic pomiędzy grupami. W trakcie badania nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów.

Tab. 52. Bioekwiwalencja efgartigimodu alfa PH20 SC: ampułkostrzykawka (PFS) vs fiolka + strzykawka (V+S) - badanie Hargraves 2025.

Parametr	PFS		V+S		PFS vs V+S	
	n	Geom. LSM	n	Geom. LSM	GMR (%)	90% CI (%)
C_{max} (µg/mL)	70	34,70	72	31,63	109,70	103,40-116,39
AUC_{0-t} (µg × h/mL)	70	5305,9	72	4911,2	108,04	103,72-112,54
AUC_{0-inf} (µg × h/mL)	70	5389,0	72	4995,1	107,89	103,65-112,29

AUC - pole pod krzywą (ang. *area under the curve*), CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*), C_{max} - maksymalne obserwowane stężenie (ang. *maximum observed concentration*), GMR - iloraz średnich geometrycznych (ang. *geometric least-squares mean ratio*), LSM - średnia metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*), PH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20, PFS - ampułkostrzykawka (ang. *prefilled syringe*), V+S - fiolka + strzykawka (ang. *vial + syringe*).

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, które w bezpośredni sposób porównywałoby wnioskowaną interwencję z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. rawulizumabem oraz rozanoliksyzumab. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością niż badania typu *head to head*. W ramach niniejszej analizy, ze względu na dostępność opublikowanych danych, konieczne było wykonanie podwójnego porównania pośredniego, tj. w pierwszym kroku porównano efgartigimod alfa IV vs rawulizumab lub rozanoliksyzumab, poprzez wspólny komparator placebo, a w następnym kroku porównano efgartigimod alfa SC vs rawulizumab lub rozanoliksyzumab, poprzez wspólny komparator efgartigimod alfa IV. Każdy kolejny etap porównania zwiększa niepewność oszacowania, ponieważ wynik końcowy zależy

od efektów uzyskanych w kilku odrębnych badaniach i przez dwa wspólne komparatory.

Wiarygodność wniosków płynących z przeprowadzonego porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań uwzględnionych w ramach takiego porównania. W celu zwiększenia wiarygodności przeprowadzonego porównania wyniki analizowano jedynie w populacji AChR-Ab+, a oceny punktów końcowych wybierano dla tych samych punktów czasowych lub punktów czasowych odpowiadającym zakończeniu aktywnego cyklu leczenia oraz porównywalnemu okresowi obserwacji po jego zakończeniu.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Badanie ADAPT-SC, oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia w zakresie popełnienia błędu systematycznego. Powyższa ocena wynika z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji, przy czym liczebność grupy (równa liczba uczestników w obu porównywanych ramionach), wskazuje na wykorzystanie jakiejś metody randomizacji.
- W badaniu ADAPT-SC uczestniczyli również pacjenci bez przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino co zmniejsza siłę wnioskowania statystycznego (w ramach przeglądu analizowano wyniki dla podgrupy z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino).
- Ograniczeniem analizy bezpieczeństwa jest brak danych raportowanych odrębnie dla subpopulacji AChR-Ab+, przez co ocenę przeprowadzono dla całej populacji badania ADAPT-SC.
- Ograniczeniem analizy jest również stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu ADAPT-SC (10 tygodni), który nie pozwala na pełną ocenę długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Należy jednak zaznaczyć, że dostępne są również wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania (ADAPT-SC+), które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w dłuższym okresie obserwacji, choć ze względu na jednoramienny i otwarty charakter tego badania należy interpretować je z ostrożnością.
- Zidentyfikowano jedno badanie z zakresu efektywności praktycznej o niskiej wiarygodności, głównie ze względu na niewielką liczbę pacjentów (N=3). Dodatkowo w badaniu Yoshikawa 2025 nie ma wprost podanej informacji o tym czy pacjenci posiadają przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Pacjenci przechodzili z leczenia dożylnego na terapię podskórną, a wyniki wykazały, że taka zmiana była bezpieczna i umożliwiała utrzymanie bądź poprawę klinicznie istotnych efektów osiągniętych wcześniej dzięki podaniu dożylnemu.
- Nie zidentyfikowano badań RCT, w których oceniano jakość życia pacjentów stosujących podskórny efgartigimod alfa, co uniemożliwiło jego porównanie z uwzględnieniem komparatora w zakresie tego punktu końcowego. Dane dotyczące jakości życia zidentyfikowano jedynie w otwartej fazie badania ADAPT-SC, które wskazują na poprawę jakości życia pacjentów w trakcie leczenia efgartigimodem alfa SC, utrzymującą się w kolejnych cyklach terapii.

- Część wyników przedstawionych w analizie została odczytana z wykresów przy użyciu narzędzia WebPlotDigitizer, co może wiązać się z pewnym poziomem niedokładności w porównaniu z danymi bezpośrednio raportowanymi w publikacjach.
- Mała liczba badań dla poszczególnych porównań pośrednich. Dla rawulizumabu, rozanoliksyzumabu oraz efgartigimodu SC dostępne było zasadniczo po jednym badaniu, co uniemożliwiało ocenę heterogeniczności statystycznej w tych częściach porównania oraz ograniczało możliwość weryfikacji stabilności wyników.
- Mała liczba punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, na podstawie których można wnioskować o skuteczności efgartigimodu alfa SC vs rawulizumab i vs rozanoliksyzumab. Ograniczenie to jest związane z heterogenicznością horyzontów czasu obserwacji włączonych badań jak również heterogenicznością definicji punktów końcowych (tj. Różnice w definicjach odpowiedzi na leczenie. W poszczególnych badaniach stosowano odmienne definicje odpowiedzi klinicznej, w tym różne wymagania dotyczące wielkości i czasu utrzymywania się poprawy, co ogranicza bezpośrednią porównywalność wyników). W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące zmian od wartości wyjściowych wyników w skalach MG-ADL i QMG oraz punkty końcowe dotyczące odsetka uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG. W zakresie innych punktów końcowych niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego (brak adekwatnych danych po stronie komparatora/komparatora pośredniego, brak możliwości policzenia statystyk, ze względu na nieczytelność wykresów zamieszczonych w publikacji).
- Różnice w sposobie analizy danych. W części badań wyniki raportowano jako średnie LSM z modeli dla pomiarów powtarzanych (badanie MycarinG), a w innych jako średnie obserwowane lub odsetki pacjentów. Ogranicza to możliwość jednolitego przetwarzania danych i samodzielnego odtwarzania statystyk.
- Brak możliwości formalnego porównania bezpieczeństwa z aktywnymi komparatorami. Ze względu na różne długości obserwacji, odmienne definicje zdarzeń niepożądanych oraz różne sposoby ich raportowania przedstawiono jedynie zestawienia opisowe, bez wnioskowania statystycznego.

8.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne z zakresu zastosowania efgartigimodu alfa w postaci podskórnej w populacji pacjentów z miastenią - Smith 2024. Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionego w analizie opracowania wtórego są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badanie kliniczne monitorujące stosowanie efgartigimodu alfa w postaci podskórnej wykazało wysoką skuteczność kliniczną, zwłaszcza w poprawie wyników ocenianych skalami MG-ADL i QMG.

Nie odnaleziono ocen agencji HTA spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, które odnosiłyby się do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu alfa w postaci roztworu do podskórnych iniekcji w analizowanej populacji pacjentów.

8.4 Siła dowodów

Siłę dowodów naukowych oceniono jako bardzo niską. Na obniżenie siły dowodów wpływały następujące czynniki:

- ograniczenie w zakresie wypełnienia ryzyka błędu systematycznego (badanie ADAPT-SC włączone do analizy oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia w zakresie wypełnienia ryzyka błędu systematycznego);
- ograniczona precyzja wyników (obniżona precyzja w przypadku braku istotności statystycznej lub niespełnienia kryterium OIS).

W celu oceny braku precyzji oszacowano kryterium OIS (ang. *Optimal Information Size*) – liczba pacjentów, która jest wymagana w przypadku odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego. OIS oszacowano przy standardowych założeniach ($\alpha = 0,05$, moc $(1 - \beta) = 80\%$).

Wzór wykorzystany w przypadku wyników opartych na MD:

$$OIS(n1) = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (1 + 1/k) * SD_p^2}{MD^2}$$

$$OIS(n2) = k * n1$$

Wzór wykorzystany w przypadku wyników opartych na OR/RD:

$$OIS = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * [p1(1 - p1) + p2(1 - p2)]}{(p1 - p2)^2}$$

Przyjęte wartości:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$ dwustronnie)
- $Z_{1-\beta} = 0,84$ (moc 80%)
- $p1, p2$ – częstość zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej
- $n1$ – liczba uczestników w grupie 1
- $n2$ – liczba uczestników w grupie 2
- k – stosunek liczebności grup
- SD_p – wspólne odchylenie standardowe dla obu grup
- MD – średnia różnica

W Tab. 53 podsumowano wyniki dotyczące oceny spełnienia kryterium OIS.

Tab. 53. Testowanie kryterium OIS.

Porównanie	Punkt końcowy	OIS
Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+	468 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 91 osób ($N < OIS$)
	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+	8 945 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 91 osób ($N < OIS$)

Porównanie	Punkt końcowy	OIS
	Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL do 10. tygodnia	162 456 uczestników, tj. OIS niespełniony punkt końcowy oceniano u 91 osób (N<OIS)
	Zdarzenia niepożądane ogółem	276 uczestników, tj. OIS niespełniony punkt końcowy oceniano u 110 osób (N<OIS)
	Poważne zdarzenia niepożądane	569 uczestników, tj. OIS niespełniony punkt końcowy oceniano u 110 osób (N<OIS)
Efgartigimod alfa SC vs rawulizumab	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+	2 808 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 411 osób (N<OIS)
	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+	53 670 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 412 osób (N<OIS)
Efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4/6. tygodniu, populacja AChR-Ab+	2 808 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 363 osób (N<OIS)
	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10/12. tygodniu, populacja AChR-Ab+	53 670 uczestników, tj. OIS niespełniony, punkt końcowy oceniano u 324 osób (N<OIS)
	Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL do 4/6. tygodnia	31 091 uczestników, tj. OIS niespełniony punkt końcowy oceniano u 355 osób (N<OIS)

OIS – Optimal Information Size; MG-ADL - Skala aktywności życia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *Acetylcholine Receptor Antibody Positive*).

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących porównania efgartigimod alfa SC vs rawulizumab lub rozanoliksyzumab oparto na porównaniach pośrednich. Bardzo niska siła dowodów wynika z braku porównań head to head, ograniczeń w zakresie wypełnienia ryzyka błędu systematycznego oraz pewnych lub poważnych braków precyzji.

Zgodnie z metodologią GRADE oraz zaleceniami Thorlund et al. [Thorlund 2012], dowód pośredni charakteryzuje się mniejszą precyzją niż dowód bezpośredni. W przypadku porównania pośredniego A vs B poprzez wspólny komparator C, wymagane są dwie niezależne gałęzie dowodowe (A-C oraz B-C). Aby uzyskać precyzję porównywalną z jednym bezpośrednim porównaniem randomizowanym, każda z gałęzi powinna obejmować co najmniej dwa badania, co łącznie odpowiada czterem badaniom pośrednim. W związku z tym przyjmuje się, że OIS dla porównania pośredniego powinien być czterokrotnie większy niż OIS wymagany dla porównania bezpośredniego.

W analizowanym przypadku porównanie ma charakter pośredni drugiego rzędu (przez dwa kolejne wspólne komparatory: placebo oraz efgartigimod alfa IV), co oznacza trzy niezależne gałęzie dowodowe. Zgodnie z zasadą, że każda gałąź powinna obejmować co najmniej dwa badania dla uzyskania precyzji porównywalnej z pojedynczym badaniem bezpośrednim, wymagany OIS dla takiego porównania przyjęto jako 6-krotność OIS oszacowanego dla porównania bezpośredniego.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 54).

Tab. 54. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV									
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
1 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, badanie z pewnymi zastrzeżeniami)	Brak (0)	Brak (0)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD=-0,70 (95% CI: -1,81; 0,41); p=0,220	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
1 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, badanie z pewnymi zastrzeżeniami)	Brak (0)	Brak (0)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD=-0,20 (95% CI: -1,59; 1,19); p=0,778	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL do 10. tygodnia									
1 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, badanie z pewnymi zastrzeżeniami)	Brak (0)	Brak (0)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wyniki nieistotne statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	OR=0,97 (95% CI: 0,39; 2,41), p=0,947; RD=-0,01 (95% CI: -0,19; 0,18), p=0,947	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zdarzenia niepożądane ogółem									
1 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, badanie)	Brak (0)	Brak (0)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest	Brak (0)	Brak (0)	OR=1,98 (95% CI: 0,92; 4,29), p=0,083; RD=0,16 (95% CI: -0,02; 0,34), p=0,077	Istotna, ale nie krytyczna (6)	⊕○○○ (bardzo niska)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
	z pewnymi zastrzeżeniami)			spełnione, wyniki nieistotne statystycznie)					
Poważne zdarzenia niepożądane									
1 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, badanie z pewnymi zastrzeżeniami)	Brak (0)	Brak (0)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wyniki nieistotne statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	OR=2,17 (95% CI: 0,61; 7,68), p=0,230; RD=0,07 (95% CI: -0,04; 0,19), p=0,218	Istotna, ale nie krytyczna (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Efgartigimod alfa SC vs rawulizumab									
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
4 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako badanie z pewnymi zastrzeżeniami, 3 badania oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego)	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Pewne braki precyzji (-1, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik istotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD=-2,24 (95% CI: -3,93; -0,55); p=0,0092	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
4 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako badanie z pewnymi zastrzeżeniami, 3 badania oceniono jako niosące niskie ryzyko	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD=0,52 (95% CI: -1,51; 2,55); p=0,6157	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
	błędu systematycznego)								
Efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab									
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
4 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako badanie z pewnymi zastrzeżeniami, 3 badania oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego)	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD = -1,41 (95% CI: -3,21; 0,39) p = 0,1252	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 10./12. tygodniu, populacja AChR-Ab+									
4 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako badanie z pewnymi zastrzeżeniami, 3 badania oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego)	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	MD = 0,10 (95% CI: -1,82; 2,02) p = 0,9189	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)
Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu									
4 (RCT)	Poważne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako badanie z pewnymi zastrzeżeniami, 3 badania oceniono jako niosące	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Poważne braki precyzji (-2, kryterium OIS nie jest spełnione, wynik nieistotny statystycznie)	Brak (0)	Brak (0)	Statystyka OR MD = 1,27 (95% CI: 0,19; 8,31) p = 0,8055 Statystyka RD MD = -0,02 (95% CI: -0,27; 0,23) p = 0,8745	Krytyczna (7)	⊕○○○ (bardzo niska)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
	niskie ryzyko błędu systematycznego)								

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); MG-ADL - Skala aktywności życia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *Acetylcholine Receptor Antibody Positive*); RCT - randomizowane badanie kontrolowane (ang. *Randomized Controlled Trial*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); IV - dożylny (ang. *intravenous*)

9 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w amputkostrzykawce stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+).

Analiza skuteczności wykazała, że podskórna postać efgartigimodu alfa nie różni się istotnie od postaci dożylniej. W przypadku większości ocenianych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema drogami podania.

W porównaniu pośrednim efgartigimodu alfa SC z rawulizumabem wykazano istotną statystycznie przewagę efgartigimodu alfa SC w 4. tygodniu w zakresie zmiany wyniku w skali MG-ADL oraz QMG. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w 10. tygodniu. Wyniki te wskazują na możliwość szybszego uzyskania poprawy klinicznej podczas stosowania efgartigimodu alfa SC, jednak ich interpretacja wymaga ostrożności ze względu na pośredni charakter porównania oraz różnice w schematach dawkowania i punktach czasowych oceny.

W porównaniu pośrednim efgartigimodu alfa SC z rozanoliksyzumabem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyniku MG-ADL ani odsetka pacjentów uzyskujących poprawę MG-ADL o co najmniej 2 punkty. Jednocześnie w zakresie zmiany wyniku QMG w 4./6. tygodniu oraz odsetka pacjentów uzyskujących poprawę QMG o co najmniej 3 punkty wykazano istotną statystycznie przewagę efgartigimodu alfa SC. Również w tym przypadku wyniki należy interpretować ostrożnie z uwagi na różnice w długości cyklu leczenia oraz odmienne punkty czasowe oceny.

Efgartigimod alfa w postaci podskórnej charakteryzuje się ponadto akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Bezpośrednie porównanie efgartigimodu alfa SC z postacią IV wskazywało na porównywalny profil bezpieczeństwa obu preparatów, bez istotnych różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Zestawienia bezpieczeństwa względem rawulizumabu i rozanoliksyzumabu miały charakter opisowy, ponieważ badania różniły się horyzontem obserwacji oraz sposobem raportowania zdarzeń niepożądanych. Nie stanowiły zatem podstawy do formalnego wnioskowania o przewadze którejkolwiek z terapii.

Zidentyfikowane dane z zakresu efektywności praktycznej oraz dane pochodzące z systemów monitorowania bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa efgartigimodu alfa podawanego podskórnie. Ponadto wyniki fazy przedłużonej badania ADAPT-SC, tj. ADAPT-SC+, wskazują na utrzymującą się w dłuższym okresie skuteczność i bezpieczeństwo terapii podskórnym efgartigimodem alfa u pacjentów z uogólnioną postacią miastonii.

Podsumowując, efgartigimod alfa SC stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, porównywalną z postacią dożylną oraz wykazującą w wybranych punktach końcowych przewagę nad rawulizumabem i rozanoliksyzumabem w porównaniach pośrednich. Ze względu na pośredni charakter analiz oraz zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną i metodologiczną wyniki porównań z aktywnymi komparatorami należy jednak interpretować z ostrożnością.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Efgartigimod alfa

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 01.07.2026 - efgartigimod alfa.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"efgartigimod alfa" [Supplementary Concept]	12
#2	Efgartigimod[Text Word]	430
#3	Vyvgart[Text Word]	19
#4	ARGX-113[Text Word]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	430
#6	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	18 324
#7	myasthenia gravis[Text Word]	22 994
#8	#6 OR #7	23 635
#9	#5 AND #8	277
#10	"randomized controlled trial"[pt]	665 969
#11	"controlled clinical trial"[pt]	756 870
Q	randomized [tiab]	832 679
#13	placebo [tiab]	279 262
#14	"drug therapy"[sh]	2 952 206
#15	randomly [tiab]	493 080
#16	trial [tiab]	976 286
#17	groups [tiab]	3 111 822
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	6 809 071
#19	animals [mh] NOT humans [mh]	5 473 213
#20	#18 NOT #19	5 991 106
#21	#9 AND #20	199
#22	Search: #9 AND #20 Filters: from 2026/2/26 - 2026/7/1	40

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026 - efgartigimod alfa.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod	288
#2	Vyvgart	4
#3	ARGX-113	40
#4	#1 OR #2 OR #3	297

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	431
#6	myasthenia gravis	1 333
#7	#5 OR #6	1 346
#8	#4 AND #7	164*
#9	#4 AND #7 (data odcięcia: 26/02/2026)	24

* Trials = 161, Cochrane Protocols = 2, Cochrane Reviews = 1

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 01.07.2026 - efgartigimod alfa.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod alfa'	910
#2	'vyvgart'/exp OR vyvgart	904
#3	'argx 113'/exp OR 'argx 113'	905
#4	#1 OR #2 OR #3	914
#5	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis'	37 533
#6	#4 AND #5	563
#7	#6 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	323
#8	#7 AND [embase]/lim	288
#9	#7 AND [embase]/lim AND [26-02-2026]/sd NOT [02-07-2026]/sd AND [2016-2026]/py	60

Rawulizumab

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026 - rawulizumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"ravulizumab" [Supplementary Concept]	126
#2	Ravulizumab[Text Word]	473
#3	Ultomiris[Text Word]	25
#4	ALXN1210[Text Word]	19
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	474
#6	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	18 324
#7	myasthenia gravis[Text Word]	22 994
#8	#6 OR #7	23 635
#9	#5 AND #8	92
#10	"randomized controlled trial"[pt]	665 969
#11	"controlled clinical trial"[pt]	756 870

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#12	randomized [tiab]	832 679
#13	placebo [tiab]	279 262
#14	"drug therapy"[sh]	2 952 206
#15	randomly [tiab]	493 080
#16	trial [tiab]	976 286
#17	groups [tiab]	3 111 822
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	6 809 071
#19	animals [mh] NOT humans [mh]	5 473 213
#20	#18 NOT #19	5 991 106
#21	#9 AND #20	66

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026 - rawulizumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ravulizumab	315
#2	Ultomiris	15
#3	ALXN-1210	1
#4	#1 OR #2 OR #3	315
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	431
#6	myasthenia gravis	1 333
#7	#5 OR #6	1 346
#8	#4 AND #7	50*

* Trials = 48, Cochrane Protocols = 2

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 02.07.2026 - rawulizumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab'	1 850
#2	'ultomiris'/exp OR ultomiris	1 772
#3	'alxn 1210'	34
#4	#1 OR #2 OR #3	1 850
#5	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis'	37 540
#6	#4 AND #5	321
#7	#6 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	178
#8	#7 AND [embase]/lim	164

Rozanoliksyzumab

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026 - rozanoliksyzumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"rozanolixizumab" [Supplementary Concept]	15
#2	Rozanolixizumab [Text Word]	95
#3	Rystiggo [Text Word]	9
#4	UCB7665 [Text Word]	3
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	95
#6	"Myasthenia Gravis" [Mesh]	18 324
#7	myasthenia gravis [Text Word]	22 994
#8	#6 OR #7	23 635
#9	#5 AND #8	65
#10	"randomized controlled trial"[pt]	665 969
#11	"controlled clinical trial"[pt]	756 870
#12	randomized [tiab]	832 679
#13	placebo [tiab]	279 262
#14	"drug therapy"[sh]	2 952 206
#15	randomly [tiab]	493 080
#16	trial [tiab]	976 286
#17	groups [tiab]	3 111 822
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	6 809 071
#19	animals [mh] NOT humans [mh]	5 473 213
#20	#18 NOT #19	5 991 106
#21	#9 AND #20	48

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 01.07.2026 - rozanoliksyzumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Rozanolixizumab	98
#2	Rystiggo	3
#3	UCB7665	14
#4	#1 OR #2 OR #3	103
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	431
#6	myasthenia gravis	1 333
#7	#5 OR #6	1346
#8	#4 AND #7 AND Trials	76

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 01.07.2026 - rozanolixizumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'rozanolixizumab'/exp OR 'rozanolixizumab'	363
#2	'rystiggo'/exp OR rystiggo	351
#3	'ucb7665'/exp OR ucb7665	351
#4	#1 OR #2 OR #3	363
#5	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis'	37 533
#6	#4 AND #5	247
#7	#6 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	152
#8	#7 AND [embase]/lim	141

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"efgartigimod alfa" [Supplementary Concept]	12
#2	Efgartigimod[Text Word]	430
#3	Vyvgart[Text Word]	19
#4	ARGX-113[Text Word]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	430
#6	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	18 324
#7	myasthenia gravis[Text Word]	22 994
#8	#6 OR #7	23 635
#9	#5 AND #8	277
#10	#9 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	13
#11	Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2026/2/26 - 2026/7/2	2

Tab. 65. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod	288
#2	Vyvgart	4
#3	ARGX-113	40
#4	#1 OR #2 OR #3	297

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	431
#6	myasthenia gravis	1 333
#7	#5 OR #6	1 346
#8	#4 AND #7	164
#9	#8 AND Cochrane Database of Systematic Reviews	3
#10	#8 AND Cochrane Database of Systematic Reviews (data odcięcia: 26/02/2026)	0

Tab. 66. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod alfa'	910
#2	'vyvgart'/exp OR vyvgart	904
#3	'argx 113'/exp OR 'argx 113'	905
#4	#1 OR #2 OR #3	914
#5	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis'	37 540
#6	#4 AND #5	563
#7	#6 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	22
#8	#7 AND [embase]/lim	22
#9	#7 AND [embase]/lim AND [26-02-2026]/sd NOT [03-07-2026]/sd	4

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"efgartigimod alfa" [Supplementary Concept]	12
#2	Efgartigimod[Text Word]	430
#3	Vyvgart[Text Word]	19
#4	ARGX-113[Text Word]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	430
#6	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	18 324
#7	myasthenia gravis[Text Word]	22 994
#8	#6 OR #7	23 635
#9	#5 AND #8	277
#10	real world [Text Word]	157 388
#11	practic* [Text Word]	2 212 453
#12	effectiveness [Text Word]	814 446

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	retrospective [Text Word]	1 710 431
#14	real life [Text Word]	37 563
#15	post-commercialization [Text Word]	29
#16	regist* [Text Word]	759 624
#17	observational stud* [Text Word]	348 044
#18	pragmatic trial* [Text Word]	2 925
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	5 238 570
#20	animals [mh] NOT humans [mh]	5 473 309
#21	#19 NOT #20	5 092 678
#22	#9 AND #21	122
#23	Search: #9 AND #21 Filters: from 2026/2/26 - 2026/7/2	29

Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod	288
#2	Vyvgart	4
#3	ARGX-113	40
#4	#1 OR #2 OR #3	297
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	431
#6	myasthenia gravis	1 333
#7	#5 OR #6	1 346
#8	#4 AND #7	164
#9	real world	15 295
#10	practic*	193 103
#11	effectiveness	264 225
#12	retrospective	48 013
#13	real life	11 728
#14	post-commercialization	6
#15	regist*	2 432 568
#16	observational stud*	30 908
#17	pragmatic trial*	19 085
#18	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2 433 581
#19	#8 AND #18	164*
#20	#8 AND #18 (data odcięcia: 26/02/2026)	24

* Trials = 161, Cochrane Protocols = 2, Cochrane Reviews = 1

Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 02.07.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod alfa'	910
#2	'vyvgart'/exp OR vyvgart	904
#3	'argx 113'/exp OR 'argx 113'	905
#4	#1 OR #2 OR #3	914
#5	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis'	37 540
#6	#4 AND #5	563
#7	'real world'	270 123
#8	practic*	3 795 410
#9	effectiveness	1 536 059
#10	retrospective	2 520 591
#11	'real life'	67 271
#12	'post commercialization'	51
#13	regist*	1 105 775
#14	'observational stud*'	668 763
#15	'pragmatic trial'	6 518
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	8 337 214
#17	#6 AND #16	260
#18	#17 AND [embase]/lim	246
#19	#17 AND [embase]/lim AND [26-02-2026]/sd NOT [03-07-2026]/sd	65

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Tab. 70. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Komentarz
Badanie, w którym oceniano efgartigimod SC vs efgartigimod IV		
ADAPT SC	Howard JF Jr, Vu T, Li G, Korobko D, Smilowski M, Liu L, Gistelink F, Steeland S, Noukens J, Van Hoorick B, Podhorna J, Borgions F, Li Y, Utsugisawa K, Wiendl H, De Bleecker JL, Mantegazza R; ADAPT-SC and ADAPT-SC+ Study Groups. Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). <i>Neurotherapeutics</i> . 2024 Sep;21(5):e00378.	Ocena nie gorszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) podskórnej postaci efgartigimodu alfa PH20 (SC) w porównaniu z postacią dożylną (IV) u pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG).
Sanaka 2026	Bhavaraju-Sanka R, Antozzi C, De Bleecker J, Huang WY, Jimenez R, Verhamme F, Liu L, Korobko D, Meisel A, Utsugisawa K, Vu T, Wiendl H, Howard J. Long-term Safety and Efficacy of Subcutaneous Efgartigimod PH20 in Adult Participants With Generalized Myasthenia Gravis: Final Results of the ADAPT-SC+ Study. <i>Neurology</i> . doi:10.1212/WNL.0000000000216404.	Abstrakty ze wstępnymi wynikami fazy przedłużonej do badania ADAPT-SC.
Meisel 2025	Meisel A, De Bleecker J, Kostera-Pruszczyk A, Muppidi S, Vu T, Heerlein K, Kerstens R, Utsugisawa K. Observed efficacy of efgartigimod in generalized myasthenia gravis across patient subgroups in the ADAPT-SC+ study. <i>Eur J Neurol</i> . 2025;32(Suppl):e70191. doi:10.1111/ene.70191. PMID: 40542581.	
Vu 2025	Vu T, Li Y, Howard JF, Korobko D, Steeland S, Van Hoorick B, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in adult participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. <i>Neurology</i> . 2025;104(7).	
Cortes 2024	Cortes V E, Verschuuren J, Wiendl H, Liu L, Gistelink F, Steeland S, et al. Subcutaneous efgartigimod PH20 demonstrates improvements in gMG patients regardless of prior administration route. <i>Eur J Neurol</i> . 2024;31. doi:10.1111/ene.16339. PMID: CN-02948973.	
De Bleecker 2024	De Bleecker J, Howard J, Li Y, Vu T, Korobko D, Steeland S, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20: interim results of the ADAPT-SC+ trial. <i>Eur J Neurol</i> . 2024;31.	
Howard 2025	Howard JF, Antozzi C, Li Y, Vu T, Korobko D, Steeland S, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. <i>Acta Myol</i> . 2025;44:S43-S44.	
Van Doorn 2024	Van Doorn P, De Bleecker J, Howard J, Vu T, Allen J, Agha S, et al. Safety profile of subcutaneous efgartigimod PH20 from clinical trials in immunoglobulin G-mediated autoimmune diseases. <i>Eur J Neurol</i> . 2024;31.	Abstrakt zawierający dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (ADAPT-SC i ADAPT-SC+)
Badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego		
Efgartigimod alfa IV vs placebo		
Howard 2021 (ADAPT)	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2021 Jul;20(7):526-536	Skuteczność i bezpieczeństwo.

Kod badania	Publikacja	Komentarz
Howard 2019	Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichs P, Verschueren K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschuren JJGM; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. <i>Neurology</i> . 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673	Skuteczność i bezpieczeństwo.
Rawulizumab vs placebo		
CHAMPION MG	Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Enayetallah A, Beasley KN, Rampal N, Howard JF. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. <i>NEJM Evid</i> . 2022 May;1(5):EVIDoa2100066.	Skuteczność i bezpieczeństwo.
Rozanolixyzumab vs placebo		
MycarinG	Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Boehnlein M, Bozorg A, Gayfiewa M, Greve B, Woltering F, Kaminski HJ; MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. <i>Lancet Neurol</i> . 2023 May;22(5):383-394. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7. Erratum in: <i>Lancet Neurol</i> . 2023 Oct;22(10):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00336-8. PMID: 37059507.	Skuteczność i bezpieczeństwo.
	Habib AA, Sacconi S, Antonini G, Cortés-Vicente E, Grosskreutz J, Mahuwalla ZK, Mantegazza R, Pascuzzi RM, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Wiendl H, Boehnlein M, Greve B, Woltering F, Bril V. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2024 Sep 12;17:17562864241273036. doi: 10.1177/17562864241273036. PMID: 39297052; PMCID: PMC11409299.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rozanolixyzumabu w podgrupie pacjentów z AChR Ab+ w badaniu MycarinG.
	Correction to <i>Lancet Neurol</i> 2023; 22: 383-94. <i>Lancet Neurol</i> . 2023;22(10):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00336-8.	Korekta do badania MycarinG.

Tab. 71. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna.

Kod badania	Publikacja
King 2024	King, A. and R. Govindarajan (2024). "Clinical Experience with Subcutaneous Efgartigimod for Acetylcholine Receptor-positive Generalized Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 102(17).
Yoshikawa 2025	Yoshikawa M, Inoue Y, Tanaka K, Tsumura K, Hoshino Y, Shichijo C, Ide T, Suzuyama K, Iwasaki M, Eriguchi M, Yukitake M, Takashima H, Koike H. Real-World Experience with FcRn Inhibitors Efgartigimod and Rozanolixizumab in Myasthenia Gravis: Administration in Multiple Cycles and Transition from Intravenous to Subcutaneous Formulation. <i>Neurol Ther</i> . 2025 Jun;14(3):977-988.

Tab. 72. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Smith 2024	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. <i>Adv Ther</i> . 2024 Dec;41(12):4628-4647.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające efgartigimod alfa podawany podskórnie/dożylnie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ben 2026	Ben AJ, Brackx F, Phillips G, Barnett-Tapia C, Qi C, Rencz F, Devilde S. Estimating the minimal clinically important difference for the Myasthenia Gravis Quality of Life revised scale (MG-QOL15R). Qual Life Res. 2026 Mar 13;35(4):101. doi: 10.1007/s11136-026-04214-y. PMID: 41824170; PMCID: PMC12987833.	Brak wyników wyszczególnionych dla efgartigimodu alfa SC
Bril 2023a	Bril V, et al. (2023). "Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: concluding analyses from the ADAPT+ study." Journal of the neurological sciences 455.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Bril 2023b	Bril V, et al. (2023). "Efgartigimod Demonstrates Consistent Improvements in Generalized Myasthenia Gravis Patients of Shorter Disease Duration." Neurology 100(17).	Niewłaściwa populacja. Populacja obejmuje pacjentów we wczesnym etapie choroby i leczenia.
Bril 2024	Bril V, Howard JF Jr, Karam C, De Bleeker JL, Murai H, Utsugisawa K, Ulrichs P, Brauer E, Zhao S, Mantegazza R, Vu T; ADAPT Study Group. Effect of efgartigimod on muscle group subdomains in participants with generalized myasthenia gravis: post hoc analyses of the phase 3 pivotal ADAPT study. Eur J Neurol. 2024 Jan;31(1):e16098.	Abstrakt z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Analiza wyników w odniesieniu do różnych podgrup, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.
Bril 2024	Bril V, Howard JF Jr, Karam C, De Bleeker JL, Murai H, Utsugisawa K, Ulrichs P, Brauer E, Zhao S, Mantegazza R, Vu T; ADAPT Study Group. Effect of efgartigimod on muscle group subdomains in participants with generalized myasthenia gravis: post hoc analyses of the phase 3 pivotal ADAPT study. Eur J Neurol. 2024 Jan;31(1):e16098.	Abstrakt z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Analiza wyników w odniesieniu do różnych podgrup, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.
Chen 2025	Chen J, Zhu X, Zhou H, Huang W, Wu W, Chen C, Zhao Z, Zhang Z, Zhao Y, Wang S, Zhou Y, Hong L, Mo J, Lin X, Gu M, Zhou J, Feng H. Efficacy of multi-cycle Efgartigimod in achieving minimal symptom expression in myasthenia gravis: A comparative multi-center study. Int Immunopharmacol. 2025 May 8;154:114603.	Niewłaściwa metodyka, badanie RWE.
De Bleeker 2022	De Bleeker, Jan, et al. "Efficacy of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis : Myasthenia Gravis Composite Score Analysis from ADAPT." JOURNAL OF NEUROMUSCULAR DISEASES, vol. 9, no. supplement 1, 2022, pp. S82–83.	Abstrakt z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Brak możliwości wykorzystania w analizie, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.
Devilde 2022	Devilde S 1 , Qi CZ2 , Janssen MF3 , Gelinas D2 , Brauer E 2 , Phillips G2 , Ollendorf D 4 THE ASSOCIATION BETWEEN QMG SCORES AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS	Niewłaściwa populacja. Populacja zawiera pacjentów bez przeciwciał przeciwko AChR.
Devilde 2022a	Devilde, S., et al. (2022). "PCR82 Association between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and Eq-5D-5L Utility Values: the Additional Effect of Efgartigimod on Utilities." Value in health 25(12): S406.	Niewłaściwa populacja. Populacja zawiera pacjentów bez przeciwciał przeciwko AChR.
Devilde 2023	Devilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. Adv Ther. 2023 Apr;40(4):1818-1829.	Publikacja z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Brak możliwości wykorzystania w analizie, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.
Falso 2026	Falso S, Marini S, Marini M, Habetswallner F, Iorio R. Real-world experience with subcutaneous efgartigimod: a single-center study [abstract P139]. Acta Myol. 2026;45(Suppl 1):S54-S55.	Niewłaściwa populacja. Dane przedstawione dla populacji ogólnej MG-AChR, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Genge 2023	Genge A, Pasnoor M, Bril V, et al. P.043 Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: concluding analyses from ADAPT+. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2023;50(s2):S69-S69. doi:10.1017/cjn.2023.147	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Gwathmey 2025	Gwathmey KG, Broome CM, Goebeler M, Murai H, Bata-Csörgo Z, Newland AC, Allen JA, Miyakawa Y, Ulrichs P, Truyen L, Podhorna J, Kerstens R, Steeland S, Beauchamp J, Guptill JT, Howard JF Jr. Safety profile of efgartigimod from global clinical trials across multiple immunoglobulin G-mediated autoimmune diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2025 May;21(5):627-638. doi: 10.1080/1744666X.2025.2497840. Epub 2025 May 13. Erratum in: Expert Rev Clin Immunol. 2025 Oct;21(10):1485.	Brak wyników wyszczególnionych dla pacjentów stosujących efgartigimod alfa podskórny (dane analizowane łącznie dla efgartigimodu alfa SC i IV).
Hargraves 2025	Hargraves T, Allobery K, Borgions F, De Muynck C, Noukens J. Investigating the pharmacodynamics, injection speed, and usability of subcutaneous efgartigimod PH20 administration using a prefilled syringe. Neurology. 2025;104(7).	Niewłaściwa populacja, badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
He 2025	He D, Jin L, Wang S, Zhong H, Chen H, Zhou H, Zou Z, Zhao C, Huan X, Song J, Xi J, Yan C, Luo S. Efgartigimod versus standard of care in new-Onset AChR subtype generalized myasthenia gravis: A prospective cohort study. Clin Immunol. 2025 Aug 21;281:110587.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. W badaniu wykorzystano dane RWE.
Hoffman 2024	Hoffman S, Muppidi S, Howard J, Murai H, Phillips G, Qi C, et al. Achievement of minimal symptom expression in participants treated with efgartigimod in ADAPT+ and ADAPT-SC+. Eur J Neurol. 2024;31.	Brak nowszych danych względem głównej publikacji do badania ADAPT-SC/abstraktu Vu 2025.
Hoffman 2025	Hoffman S, Fionda L, Muppidi S, Howard JF, Murai H, Phillips G, et al. Achievement of minimal symptom expression in participants treated with efgartigimod in ADAPT+ and ADAPT-SC+. Acta Myol. 2025;44:S44.	Brak nowszych danych względem głównej publikacji do badania ADAPT-SC/abstraktu Vu 2025.
Hoffmann 2026	S. Hoffmann, S. Zhao, F. Callewaert, S. Schoppe, C. Rózsa, and J. Spillane, "Post Hoc, Sex-Specific Subgroup Analysis of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis From the ADAPT Trial: A Sex and Gender Equity in Research (SAGER) Guidelines Approach," Muscle & Nerve 73, no. 4 (2026): 566-574, https://doi.org/10.1002/mus.70135 .	Brak wyników wyszczególnionych dla efgartigimodu alfa SC
Howard 2020	Howard J., Bril V., Mantegazza R., Beydoun S., De Rivera Garrido F.J., Piehl F., Rosa Rottoli M., Van Damme P., Vu T., Ulrichs P., Guglietta A., Beauchamp J., De Haard H., Verschuuren J.; Additional analyses of the phase 2 efgartigimod study in myasthenia gravis; Neurology 2020 94:15 Supplement	Abstrakt z dodatkowymi wynikami dla badania Howard 2019. Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Howard 2021	Howard, J., et al. (2021). "Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: analysis of the Phase 3 ADAPT Study." Neurology 96(15 SUPPL 1).	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Howard 2022a	Howard, J., et al. (2022). "Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized MyastheniaGravis: interim Results of the ADAPT+ Study." Neurology 98(18 SUPPL).	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Howard 2022b	Howard, J., et al. (2022). "Long-term Safety and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: interim Results of the ADAPT+ Study." Neurology 93(23): S37-S38.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Howard 2024a	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, Murai H, Meisel A, Beydoun SR, Pasnoor M, Guglietta A, Van Hoorick B, Steeland S, Tjoen C, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT+ Study Group. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. Front Neurol. 2024 Jan 17;14:1284444.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Howard 2024b	Howard J, Fionda L, Li Y, Vu T, Korobko D, Steeland S, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. Neurol Sci. 2024;45:S517.	Brak nowszych danych względem abstraktu Howard 2025.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Howard 2026	Howard JF Jr, Saccà F, Hoffmann S, Attarian S, De Bleecker JL, Beauchamp J, Brauer E, Kerstens R, Vissing J, Meisel A; The ADAPT Study Group. Clinical effectiveness of efgartigimod in a broad population of patients with generalized myasthenia gravis: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (ADAPT). <i>J Neurol.</i> 2026 Jun 3;273(6):363. doi:10.1007/s00415-026-13877-z.	Brak wyników wyszczególnionych dla efgartigimodu alfa SC
Jin 2025	Jin L, Dong L, Wang Y, He D, Yan C, Xi J, Jiang H, Shi Y, Guan M, Zhao C, Song J, Luo S. In-Depth Profiling Highlights the Effect of Efgartigimod on Peripheral Innate and Adaptive Immune Cells in Myasthenia Gravis. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2025 Dec 18.	Niewłaściwa metodyka, kohortowe badanie obserwacyjne. Ponadto, brak informacji o formie efgartigimodu alfa jaką podano pacjentom.
Li 2026	Li N, Zhang Y, Liu L, Jin Y, Zhao L, Zhu S, Li Y, Ma B, Peng J, Yang J, Li Q, Yang X. Efficacy and safety of efgartigimod in the treatment of impending myasthenic crisis. <i>Front Immunol.</i> 2026 Mar 12;17:1760953. doi: 10.3389/fimmu.2026.1760953. PMID: 41909657; PMCID: PMC13017867.	Brak wyników wyszczególnionych dla efgartigimodu alfa SC
Liu 2025	Liu B, Zhang W, Chen Y, Han A, Chen D. Pharmacovigilance analysis of FcRn antagonists in the treatment of myasthenia gravis: A disproportionality analysis based on the FAERS database. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2025 Dec;21(1):2586335.	Niewłaściwa interwencja, brak wyszczególnionych wyników dla efgartigimodu alfa podawanego w formie podskórnej. W pracy przedstawiono łączne dane dla obu postaci.
Ma 2025	Ma C, Shen J, Zhu Y, Zhu R. A Prospective Clinical Trial of Efgartigimod for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis. <i>Curr Neuroparmacol.</i> 2025 Aug 6.	Brak dostępu do pełnego tekstu. Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie, w badaniu uwzględniono pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, tj. pacjentów najprawdopodobniej naiwnych na leczenie. Wniosowaną populację stanowią pacjenci, którzy aktualnie stosują leczenie standardowe.
Mantegazza 2021	Mantegazza, R., et al. (2021). "Safety and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: phase 3 adapt study results." <i>Journal of the neurological sciences</i> 429.	Niewłaściwa populacja. Populacja zawiera pacjentów bez przeciwciał przeciwko AChR.
Mantegazza 2023	Abstracts of the 53 Annual Conference of the Italian Society of Neurology. <i>Neurol Sci</i> 44 (Suppl 2), 15-601 (2023). https://doi.org/10.1007/s10072-023-07086-z . LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF EFGARTIGIMOD IN PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS: CONCLUDING ANALYSES FROM THE ADAPT+ STUDY.	Brak nowych danych względem prac już uwzględnionych w analizie
Mantegazza 2023a	Abstracts of the 53 Annual Conference of the Italian Society of Neurology. <i>Neurol Sci</i> 44 (Suppl 2), 15-601 (2023). https://doi.org/10.1007/s10072-023-07086-z . LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS EFGARTIGIMOD PH20 IN PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS: INTERIM RESULTS OF THE ADAPT-SC+ STUDY.	Brak nowych danych względem prac już uwzględnionych w analizie
Mascaro 2024	Sivera Mascaro R, Howard JF, Murai H, Muppidi S, Phillips G, Qi C, Gelinas D, Brauer E, Zhao S, Bril V, Vissing J. Expresión mínima de los síntomas (MSE) y respuesta en las escalas específicas en pacientes con miastenia gravis generalizada (MGg) con anticuerpos anti-AChR (AChR+) en ADAPT/ADAPT+ [abstract]. <i>Neurol Perspect.</i> 2024;4:244-245. doi:10.1016/S2667-0496(24)00836-6.	Brak wyników wyszczególnionych dla efgartigimodu alfa SC
Meisel 2022	Meisel, A., et al. (2022). "Long-term Safety and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalised Myasthenia Gravis." <i>European journal of neurology</i> 29: 61.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Qi 2022	Qi, C et al. CO135 Hospitalization and Exacerbation Estimates of Efgartigimod Vs. Conventional Therapy in Generalized Myasthenia Gravis Patients: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 ADAPT Study, <i>Value in Health</i> , Volume 25, Issue 7, S329	Abstrakt z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Brak możliwości wykorzystania w analizie, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sacca 2023	Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chiroli S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). <i>J Neurol</i> . 2023 Apr;270(4):2096-2105.	Publikacja z dodatkowymi wynikami do badania ADAPT. Brak możliwości wykorzystania w analizie, brak adekwatnych punktów końcowych w przypadku efgartigimodu SC.
Sacca 2024	Saccà F, De Bleecker JL, Utsugisawa K, Korobko D, Steeland S, Van Hoorick B, et al. Efgartigimod consistently improved health-related quality of life in AChR-Ab+ participants with gMG in IV and SC trials. <i>Eur J Neurol</i> . 2024;31.	Brak nowszych danych względem abstraktu Howard 2025.
Tarasco 2025	Tarasco MC, Rinaldi E, Frangiamore R, Vanoli F, Berni A, Iacomino N, Canciello A, Andreetta F, Ciusani E, Bonanno S, Maggi L, Baggi F, Mantegazza R, Antozzi C, Cavalcante P. Unknown Immunoregulatory Effects of FcRn Inhibition by Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A New Mechanism of Action Beyond IgG Reduction. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2025 Sep;12(5):e200455.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Wang 2024	Wang P, Zhang B, Yin J, Xi J, Tan Y, Gao F, Zeng F, Chang T, Zhou H, Liang H, Zhao Z, Yang H, Zhao C, Huang S. Prospective cohort study evaluating efficacy and safety of efgartigimod in Chinese generalized myasthenia gravis patients. <i>Front Neurol</i> . 2024 Jun 17;15:1407418.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane.
Wang 2025	Wang L, Chen J, Li H, Wang L, Liu F, Jiang X. Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network. <i>Front Immunol</i> . 2025 Oct 8;16:1667249. doi: 10.3389/fimmu.2025.1667249.	Niewłaściwa interwencja, brak wyszczególnionych wyników dla efgartigimodu alfa podawanego w formie podskórnej. W pracy przedstawiono łączne dane dla obu postaci.
Xin 2026	Xin H, Zhong Y, Zhang M, Wu L, Li Q, Li X, Wu Y, Zhang L, Peng J, Xie C, Zhu D, Hao Y, Guan Y, Wang K. An Immune Model Incorporating NK Cells and IL-12 to Predict the Efficacy of the Initial Treatment Cycle of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2026;20:1-16. doi:10.2147/DDDT.S598742.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.

Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające rawulizumab.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Howard 2024b	Howard JF Jr, Vu T, Mantegazza R, Kushlaf H, Suzuki S, Wiendl H, Beasley KN, Liao S, Meisel A; CHAMPION MG Study Group. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. <i>Muscle Nerve</i> . 2024 May;69(5):556-565.	Analiza post-hoc do badania CHAMPION MG. Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Mantegazza 2022	Mantegazza R, et al. (2022). "Ravulizumab Reduces Clinical Deteriorations in Patients with Generalised Myasthenia Gravis." <i>European journal of neurology</i> 29: 59-60.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Muppidi 2023	Muppidi S, et al. (2023). "Achievement of Improved Post-Intervention Status in Patients with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Ravulizumab during the CHAMPION MG Study." <i>Neurology</i> 100(17).	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Stascheit 2024	Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, Behrens M, Keller CW, Klotz L, Lehnerer S, Stein M, Herdick M, Doksan P, Gerischer LM, Hoffmann S, Lazaridis K, Tzartos J, Wiendl H, Meisel A, Lünemann JD. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> . 2025 Jan;12(1):e200331. doi: 10.1212/NXI.0000000000200331. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39602677; PMCID: PMC11604103.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.
Vu 2022	Vu T, et al. (2022). "Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody Positive Generalized Myasthenia Gravis: results from the Phase 3 CHAMPION MG Study." <i>Neurology</i> 98(18 SUPPL).	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Vu 2023a	Vu T, Ortiz S, Katsuno M, Annane D, Mantegazza R, Beasley KN, Aguzzi R, Howard JF Jr. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> . 2023 Jun;270(6):3129-3137.	Niewłaściwa metodyka, wszyscy pacjenci otrzymywali rawulizumab.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Vu 2023b	Vu, T., et al. (2023). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: results from the Phase 3 CHAMPION MG study." <i>Clinical and experimental neuroimmunology</i> 14(1): 73.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.

Tab. 75. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające rozanoliksyzumab.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Rozanolixizumab 2024	Rozanolixizumab (Rystiggo) for myasthenia gravis. <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2024;66(1696):29-31. doi: 10.58347/tml.2024.1696c.	Brak dostępu po pełnej publikacji. Treść abstraktu nie wskazuje, aby publikacja była badaniem pierwotnym; ocena leku, brak podanych autorów publikacji.
Barnett-Tapia 2025	Barnett-Tapia C, Cortés Vicente E, Pascuzzi RM, Utsugisawa K, Bloemers J, Grimson F, Tarancón T, Bril V; MycarinG study investigators. Measuring the effect of rozanolixizumab using the Myasthenia Gravis Impairment Index: analyses from the randomized phase 3 MycarinG study. <i>J Neurol.</i> 2025 Nov 8;272(12):752. doi: 10.1007/s00415-025-13480-8. PMID: 41205003; PMCID: PMC12596324.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Analiza post hoc do badania MycarinG, w ramach której analizowano wyniki dla wybranej grupy pacjentów włączonych do badania.
Bril 2021	Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, Kiessling P, Woltering F, Griffin L, Van den Bergh P; MG0002 Investigators. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. <i>Neurology.</i> 2021 Feb 9;96(6):e853-e865. doi: 10.1212/WNL.00000000000011108. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219142; PMCID: PMC8105899.	Niewłaściwy schemat dawkowania niezgodny z ChPL.
Bril 2019	Bril V, Benatar M, Brock M, Greve B, Kiessling P, Woltering F, et al. Proof-of-concept and safety of the anti-FcRn antibody rozanolixizumab in patients with moderate-to-severe generalized myasthenia gravis (GMG): a phase 2a study. <i>Neurology.</i> 2019;92(15 Suppl):59.6.	Abstrakt do badania Bril 2021, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
Bril 2022	Bril V, Druzd A, Grosskreutz J, Habib A, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: responder analyses from the randomized phase 3 MycarinG study. <i>Muscle Nerve.</i> 2022;66(Suppl 1):S112.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
Bril 2022a	Bril V, Druzd A, Grosskreutz J, Habib A, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: responder analyses from the phase 3 MycarinG study. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2022;9(Suppl 1):S106-S108. doi: 10.3233/JND-229001.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
Bril 2025	Bril V, Druzd A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vu T, Boehnlein M, Greve B, Gayfleva M, Woltering F, Tarancón T, Vissing J; MycarinG, MG0004 and MG0007 study investigators. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2025 Mar;12(2):218-230. doi: 10.1177/22143602241305511. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40033991; PMCID: PMC13142871.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. W pracy przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów stosujących rozanoliksyzumab w badaniu MycarinG i w fazach otwartych do tego badania. Brak wyników dla ramienia kontrolnego.
Habib 2025	Habib AA, Druzd A, Grosskreutz J, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vu T, Vissing J, Gayfleva M, Pulido-Valdeolivas I, Tarancón T, Woltering F, Bril V; MycarinG and MG0007 study investigators. Long-term safety of cyclical rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 MycarinG study and an open-label extension. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2025 Mar;12(2):231-243. doi: 10.1177/22143602241308181. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40034001; PMCID: PMC13142868.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. W pracy przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów stosujących rozanoliksyzumab w badaniu MycarinG i w fazach otwartych do tego badania. Brak wyników dla ramienia kontrolnego.
Jo 2023	Jo M, Artur D, Julian G, Renato M, Kimiaki U, John V, et al. Rozanolixizumab efficacy in generalised myasthenia gravis: subgroup analyses from the randomised, phase 3, MycarinG study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2023;94(Suppl 1):A82. doi: 10.1136/jnnp-2023-ABN.253.	Abstrakt do badania MycarinG w ramach którego raportowano wyniki dla wybranych podgrup pacjentów, brak adekwatnych wyników w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kaminski 2023	Kaminski H, Druzd A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Rozanolixizumab in MuSK antibody-positive myasthenia gravis: phase 3 outcomes. Clin Neurol. 2023;63(Suppl):S200. Accession No.: CN-02843166.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji Bril 2023 (główna publikacja) i Habib 2024 (publikacja z wynikami dla pacjentów z przeciwciałami AChR).
Kaminski 2025	Kaminski HJ, Antozzi C, Habib AA, Pascuzzi RM, Sacconi S, Utsugisawa K, Vissing J, Regnault A, Hareendran A, Grimson F, Tarancón T, Bril V; MycarinG study investigators. Improvement in Patient-Reported Symptoms of Generalised Myasthenia Gravis With Rozanolixizumab in the Randomised Phase 3 MycarinG Study Using the MG Symptoms PRO. Eur J Neurol. 2025 Aug;32(8):e70231. doi: 10.1111/ene.70231. PMID: 40755069; PMCID: PMC12319238.	Brak adekwatnych wyników do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Brak adekwatnych punktów końcowych ocenianych w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Matic 2023	Matic A, Alfaidi N, Bril V. An evaluation of rozanolixizumab-noli for the treatment of anti-AChR and anti-MuSK antibody-positive generalized myasthenia gravis. Expert Opin Biol Ther. 2023 Jul-Dec;23(12):1163-1171. doi: 10.1080/14712598.2023.2296126. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38099334.	Brak dostępu po pełnej publikacji. Treść abstraktu nie wskazuje, aby publikacja była badaniem pierwotnym; ocena leku.
Sacconi 2024	Sacconi S, Druzd A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Utsugisawa K, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: patient-reported outcomes in the randomized, phase 3, MycarinG study. Eur J Neurol. 2024;31:e16338. doi: 10.1111/ene.16338.	Abstrakt do badania MycarinG w ramach którego raportowano wyniki oceniano bezpośrednio przez pacjentów, brak adekwatnych wyników w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Sugimoto 2023	Sugimoto T, Druzd A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and tolerability of rozanolixizumab in the randomized phase 3 MycarinG study. Clin Exp Neuroimmunol. 2023;14(1):69. doi: 10.1111/cen3.12738.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji.
Vissing 2023	Vissing J, Druzd A, Grosskreutz J, Habib A, Mantegazza R, Utsugisawa K, et al. Response to rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis (gMG) from the phase 3 MycarinG study. Neuromuscul Disord. 2023;33(Suppl 1):S175-S176. doi: 10.1016/j.nmd.2023.07.442.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji. Dodatkowe definicje odpowiedzi oceniane post-hoc nie pokrywają się z definicjami uwzględnionymi w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Vissing 2022	Vissing J, Kaminski H, Druzd A, Grosskreutz J, Habib A, Mantegazza R, et al. Efficacy of rozanolixizumab in generalised myasthenia gravis: subgroup outcomes in the randomised phase 3 MycarinG study. Eur J Neurol. 2022;29(Suppl 1):959. Accession No.: CN-02969927.	Abstrakt do badania MycarinG, brak dodatkowych danych względem pełnej publikacji Bril 2023 (główna publikacja) i Habib 2024 (publikacja z wynikami dla pacjentów z przeciwciałami AChR).
Wallace 2025	Wallace T, Antozzi C, Grosskreutz J, Habib AA, Pascuzzi RM, Sacconi S, et al. Effect of rozanolixizumab on bulbar and respiratory symptoms in patients with generalized myasthenia gravis: post hoc item-level analysis. J Clin Neuromuscul Dis. 2025;26(2 Suppl):S16.	Abstrakt do badania MycarinG w ramach którego raportowano dla punktów końcowych, które nie były oceniane w przypadku wnioskowanej interwencji.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 76. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Aili 2026	Aili K, Lu M, Zhao N, Maimaiti M. Real-world study of efgartigimod in AChR antibody-positive generalized myasthenia gravis: thymus status, multi-domain symptom improvement and steroid-sparing effect. Front Immunol. 2026;17:1837584. doi:10.3389/fimmu.2026.1837584.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Alvano 2026	D'Alvano G, D'Anna F, Marigliano D, Capuozzo F, Sansone R, Todisco V, Tessitore A, Biseco A. [...] with efgartigimod in AChR-positive generalized myasthenia gravis [abstract]. Acta Myol. 2026;45(Suppl 1):S54-S55.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
An 2026	An X, Zhu L, Huang X, Zhang Z, Zhang Y, Zhang C. Real-world efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis patients with poor early response to efgartigimod: a prospective cohort study. <i>Front Immunol.</i> 2026 May 25;17:1730742. doi: 10.3389/fimmu.2026.1730742. PMID: 42266700; PMCID: PMC13243283.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Anderson 2023a	Anderson, M., et al. (2023). "Real World Experience of New MG Therapies: Single Center Cohort Study." <i>Neurology</i> 100(17).	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Anderson 2023b	Anderson, M., et al. (2023). "Clinical Experience With Efgartigimod Alphacab." <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> 24: S16.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Antozzi 2024	Antozzi, C., et al. (2024). Efgartigimod in AChR and non-AChR generalized myasthenia gravis: a single center experience. 43	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Cheli 2026	Cheli M, Giacomuzzi Grigoli E, Salvucci G, Vanoli F, Antozzi C, Bonanno S, Frangiamore R, Maggi L. Patient acceptable symptom state in patients with myasthenia gravis treated with innovative therapies: a real-world experience [abstract P127]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45(Suppl 1):S50.	Brak danych możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Przedmiotem oceny jest PASS (stan akceptowalny dla pacjenta).
Chen 2025	Chen J, Zhu X, Zhou H, Huang W, Wu W, Chen C, Zhao Z, Zhang Z, Zhao Y, Wang S, Zhou Y, Hong L, Mo J, Lin X, Gu M, Zhou J, Feng H. Efficacy of multi-cycle Efgartigimod in achieving minimal symptom expression in myasthenia gravis: A comparative multi-center study. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2025 May 8;154:114603.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
De Notariis 2026	De Notariis A, Qi C, Bhavaraju-Sanka R, Smith AG, Menon RR, Zhang H, Sato M, Wolfe GL. Patient characteristics, dosing patterns, and outcomes associated with intravenous and subcutaneous efgartigimod among patients with generalized myasthenia gravis in clinical practice [abstract P129]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45(Suppl 1):S50.	Niewłaściwa populacja. Brak danych przedstawionych dla populacji wnioskowanej (subpopulacji AChR-Ab+).
Falso 2026	Falso S, Marini S, Marini M, Habetswallner F, Iorio R. Real-world experience with subcutaneous efgartigimod: a single-center study [abstract P139]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45(Suppl 1):S54-S55.	Niewłaściwa populacja. Dane przedstawione dla populacji ogólnej MG-AChR, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
Frangiamore 2024	Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, Andreetta F, Ciusani E, Bonanno S, Maggi L, Gallone A, Colasuonno A, Tramacere I, Cheli M, Pinna A, Mantegazza R, Antozzi C. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center. <i>Eur J Neurol.</i> 2024 Apr;31(4):e16189.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Frangiamore 2026	Frangiamore R, Vanoli F, Cavalcante P, Salvucci G, Giacomuzzi Grigoli E, Marta C, Bonanno S, Maggi L, Antozzi C. Impact of targeted therapies on the disease course of generalized myasthenia gravis [abstract]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45(Suppl 1).	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Fu 2026	Fu J., Zheng X., Ma X. et al. Clinical outcomes, serum IgG changes, and follow-up observations in the treatment of anti-AChR antibodypositive generalized myasthenia gravis with Efgartigimod. <i>BMC Neurol.</i> 2026	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Fuchs 2024	Fuchs L, Shelly S, Vigiser I, Kolb H, Regev K, Schwartzmann Y, Vaknin-Dembinsky A, Dori A, Karni A. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. <i>J Neurol.</i> 2024 Jun;271(6):3462-3470.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Fuchs 2026	Fuchs L, Vigiser I, Kolb H, Regev K, Drory V, Dori A, Magalashvili D, Kenan G, Mechnik Steen Y, Hellmann M, Wilf-Yarkoni A, Friedman Korn T, Vaknin-Dembinsky A, Bsoul A, Shelly S, Karni A. Extended therapeutic experience with efgartigimod in myasthenia gravis: a multicenter study [abstract]. <i>Eur J Neurol.</i> 2025;32(Suppl 1).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.
Fuchs 2026	Fuchs L, Vigiser I, Kolb H, Regev K, Drory VE, Dori A, Magalashvili D, Caller T, Kenan G, Mechnik Steen Y, Hellmann M, Wilf-Yarkoni A, Friedman Korn T, Vaknin-Dembinsky A, Bsoul A, Shelly S, Karni A. Heterogeneous response to efgartigimod in real-world experience with myasthenia gravis: Predictors and treatment strategies. <i>Neurotherapeutics.</i> 2026 Jan 24:e00837.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Giunchi 2025	Giunchi V, Fusaroli M, Baquie M, Wissmann C, Poluzzi E. Infections-related safety profile of efgartigimod alfa and immunoglobulins in myasthenia gravis (S34.003). <i>Neurology.</i> 2025; 104: S34.003.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa (najprawdopodobniej IV).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Goyal 2025	Goyal N, Qi C, Stone J, Ruck T, Wolfe GI, Smith AG, Gelinas D, Jefferson M, Brauer E, Suthagar TB, Menon RR, Sato M, Phillips G, Narayanaswami P. Reduction in oral glucocorticoid use after efgartigimod initiation in clinical practice among patients with generalized myasthenia gravis. <i>J Neurol Sci.</i> 2025 Oct 15;477:123652.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Goyal 2025a	Goyal N, Hardy M, Qi C, Stone J, Brauer E, Jefferson M, et al. 3463 Real-world reduction in oral corticosteroid utilization at 1 year following efgartigimod initiation. <i>BMJ Neurology Open.</i> 2025;7.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Goyal 2025b	Goyal N, De Notariis AM, Qi C, Stone J, Brauer E, Jefferson M, Balaji Suthagar T, Menon RR, Sato M, Phillips G. Real-world reduction in oral corticosteroid utilization at 1-year following efgartigimod initiation. <i>Acta Myol.</i> 2025; 44; abstract from 25th National Congress of the Italian Association of Myology (AIM 2025).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Grad 2025	Baruca Grad M, Leonadis L, Žitnik E, Koritnik B. A real-world experience with efgartigimod in AChR+ generalized myasthenia gravis [abstract]. <i>Eur J Neurol.</i> 2025;32(Suppl 1).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.
Guo 2025	Guo R, Sun C, Huang X, Hao S, Wang Q, Ruan Z, Gao T, Tang Y, Cao X, Liu Y, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of efgartigimod versus intravenous immunoglobulin in early intervention of acetylcholine receptor antibody-positive impending myasthenic crisis: A retrospective cohort study. <i>Neurotherapeutics.</i> 2025 Oct;22(6):e00730.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Handa 2025	Handa H, Uzawa A, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Ogaya E, Kurumada K, Takasaka K, Kuwabara S. Association of baseline acetylcholine receptor antibody levels with efgartigimod treatment efficacy for patients with myasthenia gravis. <i>J Neurol Sci.</i> 2025 Dec 15;479:123745.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC. Wyniki podane dla IV i SC łącznie.
Hao 2025	Hao S, Ruan Z, Guo R, Wang Q, Huang X, Sun C, Li H, Gao T, Tang Y, Cao X, Liu Y, Li Z, Chang T. Efficacy and Safety of Efgartigimod for Patients With Myasthenia Gravis in a Real-World Cohort of 77 Patients. <i>CNS Neurosci Ther.</i> 2025 Apr;31(4):e70391.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
He 2025	He D, Jin L, Wang S, Zhong H, Chen H, Zhou H, Zou Z, Zhao C, Huan X, Song J, Xi J, Yan C, Luo S. Efgartigimod versus standard of care in new-Onset AChR subtype generalized myasthenia gravis: A prospective cohort study. <i>Clin Immunol.</i> 2025 Aug 21;281:110587.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
He 2026	He D, Hu N, Yan C, Ma C, Song J, Luo S, Zhao C, Xi J. Real-world implications of efgartigimod in managing refractory myasthenia gravis. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2026 May;26(5):503-514. doi: 10.1080/14712598.2026.2677898. Epub 2026 May 22. PMID: 42161670.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Hong 2025	Hong Y, Yuan CW, Lu J, Kong PP, Huang SQ, Yang RY, Yuan ZH, Zhao HD, Jiang T, Chen J, Shi JQ. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis in the extreme elderly (≥80 years): a multicenter retrospective real-world study. <i>Front Immunol.</i> 2025 Nov 6;16:1685233.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Huang 2025	Huang J, Ye H, Lin J, Luo D, Huang P, Zheng X. Post-Marketing Safety Concerns with Efgartigimod alfa: A Pharmacovigilance Analysis Based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. <i>Clin Epidemiol.</i> 2025 Sep 16;17:765-778.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Huntemann 2024	Huntemann N., et al. (2024). Real-world experience with C5 complement inhibition and FcRn modulation in myasthenia gravis. 43.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Huntemann 2025	Huntemann N, Gerischer L, Herdick M, Nelke C, Stascheit F, Hoffmann S, Öztürk M, Schroeter CB, Lehnerer S, Stein M, Schubert C, Schneider-Gold C, Pfeuffer S, Krämer HH, Koenen FF, Skripuletz T, Pawlitzki M, Glaubitz S, Zschüntzsch J, Schervietes V, Totzeck A, Hagenacker T, Meuth SG, Meisel A, Ruck T. C5 complement inhibition versus FcRn modulation in generalised myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2025 Mar 24;96(4):310-321.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Iusi 2026	Iusi IC, Marino L, Sirgiovanni S, Serra F, Lucchino R, Perri B, Bruno PA, Zoleo P, Barone S, Valentino P, Gambardella A, Trimboli M. A single-center real-world experience of efgartigimod in anti-AChR-positive generalized myasthenia gravis [abstract P057]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45(Suppl 1).	Brak wyników dla efgartigimodu alfa SC.
Jiang 2026	Jiang L, Wei J, Qin J, He J, Liang S, Huang J, Ma Y, Zhou Y and Zhong Y (2026) Efgartigimod for generalized myasthenia gravis: a comprehensive review of clinical evidence and future perspectives. <i>Front. Neurol.</i> 17:1813230. doi: 10.3389/fneur.2026.1813230	Niewłaściwy typ publikacji - przegląd narracyjny.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Jin 2025	Jin L, Zou Z, Wang Q, Zeng W, Jiang Q, Chen J, Shi J, Yu Y, Hong D, Zeng Q, Tan S, Yue Y, Zhang Z, Zhang Y, Guo X, Du L, Zhao Z, Huang S, Chen Y, Wu Z, Yan C, Xi J, Song J, Luo S, Zhao C. Patterns and predictors of therapeutic response to efgartigimod in acetylcholine receptor-antibody generalized myasthenia gravis subtypes. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2025 Feb 18;18:17562864251319656. doi: 10.1177/17562864251319656. PMID: 39974170; PMCID: PMC11837134.	Niewłaściwa populacja. Dane przedstawione dla populacji ogólnej MG-AChR, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
Jin 2025	Jin L, Zou Z, Wang Q, Zeng W, Jiang Q, Chen J, Shi J, Yu Y, Hong D, Zeng Q, Tan S, Yue Y, Zhang Z, Zhang Y, Guo X, Du L, Zhao Z, Huang S, Chen Y, Wu Z, Yan C, Xi J, Song J, Luo S, Zhao C. Patterns and predictors of therapeutic response to efgartigimod in acetylcholine receptor-antibody generalized myasthenia gravis subtypes. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2025 Feb 18;18:17562864251319656.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Ju 2025	Ju Y, Qin X. Postmarketing adverse events of efgartigimod alfa: a real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database. <i>BMJ Open.</i> 2025 Jul 13;15(7):e095652.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Kassardjian 2025	Kassardjian C, Qi C, Narayanaswami P, Smith A, Mahajerin A, Campbell R, Jefferson M, Menon R, Selvaraj S, Sato M, Wolfe GI. Changes in intravenous or subcutaneous immunoglobulin usage before and after efgartigimod initiation in patients with myasthenia gravis. <i>Can J Neurol Sci.</i> 2025; 52: S11.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa (najprawdopodobniej IV).
Katyal 2023	Katyal N, Halldorsdottir K, Govindarajan R, Shieh P, Muley S, Reyes P, Leung KK, Mullen J, Milani-Nejad S, Korb M, Goyal NA, Mozaffar T, Goyal N, Habib AA, Muppidi S. Safety and outcomes with efgartigimod use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. <i>Muscle Nerve.</i> 2023 Nov;68(5):762-766.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Konno 2024	Konno S, Uchi T, Kihara H, Sugimoto H. Real-World Case Series of Efgartigimod for Japanese Generalized Myasthenia Gravis: Well-Tailored Treatment Cycle Intervals Contribute to Sustained Symptom Control. <i>Biomedicines.</i> 2024 May 30;12(6):1214.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Krall 2026	Krall T, Byrne S, Kelbert J, Chrisman C. Real-World Outcomes of Efgartigimod in Adult Myasthenia Gravis. <i>Cureus.</i> 2026 Jan 21;18(1):e102031.	Brak danych dotyczących efgartigimodu S alfa C.
Luo 2024	Luo S, Jiang Q, Zeng W, Wang Q, Zou Z, Yu Y, Hong D, Zeng Q, Tan S, Zhang Z, Zhang Y, Guo X, Chen J, Zhao Z, Huang S, Shi J, Chen Y, Du L, Yan C, Xi J, Song J, Zhao C; Chinese Myasthenia Gravis Collaborating Group (CMGCG). Efgartigimod for generalized myasthenia gravis: A multicenter real-world cohort study in China. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2024 Aug;11(8):2212-2221.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Luo 2024a	Luo S, Jiang Q, Zeng W, Wang Q, Zou Z, Hong D, Yu Y, Tan S, Zeng Q, Zhang Y, Zhang Z, Guo X, Zhao Z, Huang S, Shi J, Chen Y, Du L, Zhao C. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A Chinese multicenter cohort study. <i>Eur J Neurol.</i> 2024;10th Congress of the European Academy of Neurolog	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa (najprawdopodobniej IV).
Ma 2024	Ma J, Zhang H, Zhao J, Su M, Feng Y, Yuan X, Liu D, Pang X, Zhao R, Wang J, Duan W, Chang X, Guo J, Zhang W. Efgartigimod versus intravenous immunoglobulin in the treatment of patients with impending myasthenic crisis. <i>Sci Rep.</i> 2024 Nov 18;14(1):28394.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Ma 2026	Ma C, Shen J, Zhu Y, Wang B, Zhu R. Efgartigimod in Very-Late-Onset Generalized Myasthenia Gravis: A Real-World Study on Effectiveness and Safety. <i>Curr Neuropsychopharmacol.</i> 2026 Jan 13.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
Meisel 2023	Meisel, A., et al. (2023). "Innovation in Treatment in Generalized Myasthenia Gravis: from Trial Design to Real-World Clinical Practice." <i>Acta myologica</i> 42: 24	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Miguet 2026	Miguet L, De Merlier M, Claeys KG. Real-world evidence on utilization and clinical outcomes of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis. <i>J Neuroimmunol.</i> 2026;417:578941. doi:10.1016/j.jneuroim.2026.578941. Epub 2026 Apr 19.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Moniz Dionísio 2025	Moniz Dionísio J, Ambrose P, Burke G, Farrugia ME, Garcia-Reitboeck P, Hewamadduma C, Hill M, Howard RS, Jacob S, Kullmann D, Leite MI, Miller J, Pinto A, Pritchard J, Riswick T, Sathasivam S, Thambirajah N, Viegas S, Norwood F, Spillane J. Efgartigimod efficacy and safety in refractory myasthenia gravis: UK's first real-world experience. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2025 Mar 24;96(4):322-328.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Niu 2026	Niu Z, Wang J, Ren J, Liu R, Guo J, Zhang N, Zheng Y, Hao H, Gao F, Jin H. Real-world experience with efgartigimod in generalized myasthenia gravis: a single-center retrospective study in China. <i>Front Immunol.</i> 2026;17:1752846. doi:10.3389/fimmu.2026.1752846.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Nomura 2024	Nomura T, Imamura M, Imura M, Mizutani H, Ueda M. Efgartigimod treatment for generalized myasthenia gravis: a single-center case series of 16 patients. <i>Front Neurol.</i> 2024 Oct 14;15:1472845.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Normathey 2024	Narmathey, T., et al. (2024). "REAL WORLD EXPERIENCE OF EFGARTIGIMOD FOR GENERALISED MYASTHENIA GRAVIS - A 17 MONTH PROSPECTIVE STUDY." <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 95: A27-A28.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Oeztuerk 2026	Oeztuerk M, Huntemann N, Gerischer L, Herdick M, Nelke C, Stascheit F, Hoffmann S, Lehnerer S, Stein M, Schubert C, Schneider-Gold C, Pfeuffer S, Krämer HH, Konen FF, Skripuletz T, Pawlitzki M, Rehmann R, Arat E, Menskes CB, Glaubitz S, Zschüntzsch J, Schenviets V, Totzeck A, Hagenacker T, Meisel A, Meuth SG, Ruck T. Early versus late add-on therapy in generalized myasthenia gravis: a multicenter real-world cohort study. <i>J Neurol.</i> 2026 Feb 27;273(2):168. doi: 10.1007/s00415-026-13722-3. PMID: 41760990; PMCID: PMC12948894.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Pane 2024	Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, Sarnataro A, Vinciguerra C, Bevilacqua L, Brighina F, Rini N, Puorro G, Marsili A, Garibaldi M, Fionda L, Saccà F. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. <i>J Neurol.</i> 2024 Sep;271(9):6209-6219.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Qi 2023	Qi, C. Z., et al. (2023). "Real-world Usage Patterns of VYVGART in the US." <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> 24: S20.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Qin 2025	Qin J, Li W, Yuan L, Liu H, Pang R, Zhang J. Efficacy and safety of efgartigimod in patients with neurological autoimmune diseases. <i>Immunol Lett.</i> 2025 Jun;273:106983.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Remijn-Nelissen 2024	Remijn-Nelissen L, Tannemaat MR, Ruiter AM, Campman YJM, Verschuuren JJGM. Efgartigimod in refractory autoimmune myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve.</i> 2024 Sep;70(3):325-332.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Rossini 2024	Rossini, E., et al. (2024). AChR-positive generalized myasthenia gravis patients unresponsive to new targeted molecular therapies: a single-centre case series. 43.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Sabra 2024	Sabra A, Sharma R, Jaffry K, Aboussalah AM, Souayah N. Evaluating efgartigimod's impact on myasthenia gravis: insights from a comparative study and COSMOS-EPIC data. <i>Ann Neurol.</i> 2024;96:S81.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Sacca 2022	Sacca, F., et al. (2022). "Combining Clinical Trial and Realworld Data to Model the Benefit of Efgartigimod on Productivity Losses." <i>Journal of neuromuscular diseases</i> 9: S108-S109.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Sacca 2025	Saccà F, Sarnataro A, Pane C, Cuomo N, Rendina AB, Puorro G, et al. Differential effect of eculizumab and efgartigimod on subscores of the MG-ADL and QMG in generalized myasthenia gravis patients. <i>Neurology.</i> 2025;104(7).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Sacca 2026	Saccà F, Lee J, Yee KS, Silvestri NJ, Sabatella G. Oral Corticosteroid and Nonsteroidal Immunosuppressant Therapy Use in Patients with Myasthenia Gravis Receiving Ravulizumab, Eculizumab, or Efgartigimod in the USA. <i>Neurol Ther.</i> 2026 Feb;15(1):383-399.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Santos 2025	Santos E, Costa S, Medeiros L, Leite MI, Cortes-Vicente E. Efgartigimod in late onset generalized myasthenia gravis with anti-AChR antibodies. <i>J Neurol Sci.</i> 2025.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Sarnataro 2024	Sarnataro A, Pane C, Cuomo N, Bonfini Rendina A, Puorro G, Marsili A, et al. Differential effect of eculizumab and efgartigimod on subscores of the MG-ADL and QMG in generalized myasthenia gravis patients. <i>Neurol Sci.</i> 2024;45:S530-S531.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Scheiner 2025	Scheiner C, Macwan S, Streicher N, Yee K, Sader C, Blackowicz M, et al. Outcomes for patients with generalized myasthenia gravis prescribed ravulizumab or efgartigimod treatment: a retrospective medical record analysis. <i>Neurology.</i> 2025;104(7).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sgarzi 2025	Sgarzi M, Paone P, Camera G, Agazzi E, Mazzoleni S, Martorana F, Alimonti D. Real world study in Italian public hospital with Efgartigimod in patients affected by generalized myasthenia gravis: influence of clinical and serological factors. <i>Front Neurol.</i> 2025 May 7;16:1555068.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Sgarzi 2025	Sgarzi M, Paone P, Camera G, Agazzi E, Alimonti D. Real world study in Italian public hospital with efgartigimod in patients affected by generalized myasthenia gravis. <i>Acta Myol.</i> 2025;25th National Congress of the Italian Association of Myology.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Sharma 2026	Sharma, R. , Sabra, A. , Kumar, N. , Putrevu, P. , Nizar, S. & Hillen, M. (2026). Real-World Evaluation of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis: A Single-Center Experience. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> , 27 (3), 120-122. doi: 10.1097/CND.0000000000000542.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.
Sharma 2026	Sharma, R. , Sabra, A. , Kumar, N. , Putrevu, P. , Nizar, S. & Hillen, M. (2026). Real-World Evaluation of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis: A Single-Center Experience. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> , 27 (3), 120-122. doi: 10.1097/CND.0000000000000542.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.
Shi 2025	Shi F, Lai R, Feng L, Zhou H, Sun X, Shen C, Feng J, Xu Z, Wang H, Feng H. Correction: Fast-acting treatment of myasthenic crisis with efgartigimod from the perspective of the neuro intensive care unit. <i>BMC Neurol.</i> 2025 May 24;25(1):217.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Silvestri 2025	Silvestri NJ. Individualized Dosing of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Clinical Experience at a Single Center. <i>Muscle Nerve.</i> 2025 Mar;71(3):422-428.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Singer 2023	Singer M, Khella S, Bird S, McIntosh P, Paudyal B, Wadhwani A, Quinn C, Karam C. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: Patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events. <i>Muscle Nerve.</i> 2024 Jan;69(1):87-92.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Smith 2025	Smith AG, Narayanaswami P, Qi C, Goyal N, Mahajerin A, Campbell R, et al. Hospitalization outcomes after efgartigimod initiation in patients with myasthenia gravis. <i>Neurology.</i> 2025;104(7)	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Song 2024	Song J, Wang H, Huan X, Jiang Q, Wu Z, Yan C, Xi J, Zhao C, Feng H, Luo S. Efgartigimod as a promising add-on therapy for myasthenic crisis: a prospective case series. <i>Front Immunol.</i> 2024 Jul 29;15:1418503.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Stascheit 2025	Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, Behrens M, Keller CW, Klotz L, Lehnerer S, Stein M, Herdick M, Doksani P, Gerischer LM, Hoffmann S, Lazaridis K, Tzartos J, Wiendl H, Meisel A, Lünemann JD. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2025 Jan;12(1):e200331.	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu alfa.
Suzuki 2024	Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. <i>Neurol Clin Pract.</i> 2024 Jun;14(3):e200276.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Suzuki 2026	Suzuki T, Fujimaki M, Ohuchi S, Hosaka T, Shioya A, Saiki S. Suzuki T, Fujimaki M, Ohuchi S, Hosaka T, Shioya A, Saiki S. Steroid-Sparing Effect of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis: Study Protocol for a Single-Arm, Open-Label Clinical Trial. <i>Neurol Ther.</i> 2026. doi:10.1007/s40120-026-00980-6. Epub 2026 Jun 29.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Teranishi 2025	Teranishi H, Tsuda K, Kanzaki R, Hayashi T, Harada D. Safety and effectiveness of efgartigimod for intravenous infusion in patients with generalized myasthenia gravis: an interim analysis of Japanese post-marketing surveillance. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2025 May;25(5):1-8.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Thambirajah 2024	Thambirajah, N., et al. (2024). "Real world experience of Efgartigimod in a single UK centre - 16 months of the Early Access Scheme." <i>Journal of neuromuscular diseases</i> 11: S47-S48.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Wang 2024	Wang P, Zhang B, Yin J, Xi J, Tan Y, Gao F, Zeng F, Chang T, Zhou H, Liang H, Zhao Z, Yang H, Zhao C, Huang S. Prospective cohort study evaluating efficacy and safety of efgartigimod in Chinese generalized myasthenia gravis patients. <i>Front Neurol.</i> 2024 Jun 17;15:1407418.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Xin 2026	Xin H, Zhong Y, Zhang M, Wu L, Li Q, Li X, Wu Y, Zhang L, Peng J, Xie C, Zhu D, Hao Y, Guan Y, Wang K. An Immune Model Incorporating NK Cells and IL-12 to Predict the Efficacy of the Initial Treatment Cycle of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis. Drug Des Devel Ther. 2026;20:1-16. doi:10.2147/DDDT.S598742.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Xu 2026	Xu XN, Jiang F, Li JM, Li X, Liu R, Liu C, Meng TY, Zhang Y, Yang CS. Efgartigimod in myasthenia gravis: Efficacy and steroid-sparing benefits in a real-world cohort. Clin Neurol Neurosurg. 2026 Sep;268:109465. doi: 10.1016/j.clineuro.2026.109465. Epub 2026 May 8. PMID: 42127467.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Yang 2025	Yang Y, Liu J, Wei W. A real-world pharmacovigilance study of efgartigimod alfa in the FDA adverse event reporting system database. Front Pharmacol. 2025 Apr 16;16:1510992.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Zhao 2026	Zhao Y, Qu M, Rong X, Sun X, Wang L, Liu M, Sui J. Efficacy and safety of efgartigimod in very-late-onset myasthenia gravis. Front Immunol. 2026 Apr 13;17:1808357. doi: 10.3389/fimmu.2026.1808357. PMID: 42051486; PMCID: PMC13111254.	Brak danych dotyczących efgartigimodu SC.
Zhou 2026	Zhou Y. Comprehensive analysis of efgartigimod: the real-world safety evaluation for myasthenia gravis from the FAERS database [abstract]. Eur J Neurol. 2025;32(Suppl 1).	Brak informacji o drodze podania efgartigimodu.
Zhu 2025	Zhu W, Chen Y, Tian C, Wang J, Wen X, Lou H, Jiang Y, Di L, Gu S, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Wang M, Xu M, Chen H, Zhao Y, Qi G, Da Y. Factors associated with early response to efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: a multicenter retrospective observational study. J Neurol. 2025 Sep 8;272(9):622.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC. Badanie czynników związanych z wczesną odpowiedzią na efgartigimod alfa IV.
Zhu 2025a	Zhu G, Zhou H, Wang W, Ma Y, Nie X, Qi W, Hao L, Guo X. Application of efgartigimod in Chinese patients with myasthenia gravis: a single-center real-world prospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2025 Jan 18;18:17562864241311127.	Brak danych dotyczących efgartigimodu alfa SC.

Opracowania wtórne

Tab. 77. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Akhtar 2025	Akhtar M, Akhtar M, Farooqi HA, Maryam A, Muzammil A, Hanif U, Athar Z, Hassan SM, Khan Z. Efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with Myasthenia gravis: An updated systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2025 Jul;254:108910.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Chen 2021	Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec;30(12):1231-1240.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. Front Immunol. 2023 Nov 8;14:1280226.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Cheng 2025	Cheng JJ, Wang FQ, Dai ZY, Wang XW, Wang Y. The efficacy and safety of efgartigimod for refractory myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2025 Aug 20;30(1):775.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Cortes 2026	Cortés-Vicente E, Guerrero A, Díaz C, Martínez E, Toja-Camba FJ, Abad MR, Serra JM, Trillo JL, Martín Machín C, Gil A. Assessing the Value Contribution of Vyvgart® (Efgartigimod Alfa) in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis with Acetylcholine Receptor Antibody in Spain Through Multi-criteria Decision Analysis. Adv Ther. 2026 Jan 27.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Da Silva 2025	Martín Da Silva I, Vallez-Valero L, Medina-Catalán D, et al2SPD-010 An adjusted indirect comparison of the efficacy of efgartigimod alfa, ravulizumab, and eculizumab for treating acetylcholine receptor auto-antibody-positive (AChR-Ab+) generalised myasthenia gravisEuropean Journal of Hospital Pharmacy 2025;32:A13.	Brak badań dotyczących efgartigimodu SC. Brak cech przeglądu systematycznego. Praca w formie abstraktu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Filippakopoulou 2026	Filippakopoulou E, Gavrilaki M, Arnaoutoglou M, Kimiskidis V, Di Giovanni S. Efficacy and safety of complement inhibitors and FcRn blockers in generalized AChR antibody-positive myasthenia gravis: a meta-analysis. <i>J Neurol</i> . 2026 Apr 2;273(4):244. doi: 10.1007/s00415-026-13778-1. PMID: 41925914.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu SC.
Li 2024	Li J, Wu X, Chu T, Tan X, Wang S, Qu R, Chen Z, Wang Z. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol</i> . 2024 May;271(5):2298-2308.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Ma 2024	Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>CNS Drugs</i> . 2024 Feb;38(2):93-104.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Mansour 2025	Mansour GK, Alangari L, Khosyfan L, Alhammad R, Hajjar AW. Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis and Beyond: A Narrative Review of Its Pharmacological Profile, Clinical Utility, and Expanding Applications. <i>Biomedicines</i> . 2025 Dec 4;13(12):2975.	Brak cech przeglądu systematycznego. Brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Sabet 2026	Sabet, Haneen et al. "Effectiveness and Safety of Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis of Different Antibody Subtypes." <i>Immunologic research</i> 74.1 (2026): 53. Print.	Niewłaściwa interwencja. Uwzględniono wyniki jedynie dla efgartigimodu alfa IV.
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol</i> . 2023 Dec;30(12):3854-3867.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol</i> . 2023 Dec;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872. Epub 2023 May 30. PMID: 37204031.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu SC.
Samara 2026	Samara VC, Thottempudi N, Franke O, Tabaac BJ. Novel Therapies for Generalized Myasthenia Gravis: Insights Into FcRn and Complement Inhibition. <i>Am J Ther</i> . 2026 Jan-Feb 01;33(1):e46-e49.	Brak cech przeglądu systematycznego. Brak informacji o przeszukanych bazach danych.
Song 2022	Song Z, Zhang J, Meng J, Jiang G, Yan Z, Yang Y, Chen Z, You W, Wang Z, Chen G. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2022 Jan 18;12:790834.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Tang 2025	Tang P, He Y, Xiao K, Wang L. A systematic review of efgartigimod as an effective treatment for myasthenic crisis. <i>Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol</i> . 2025 Jul;398(7):8287-8294.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC. Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
van Steen 2024	van Steen C, Celico L, Spaepen E, Hagenacker T, Meuth SG, Ruck T, Smith AG, Bodicoat DH, de Francesco M, Iannazzo S. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. <i>Adv Ther</i> . 2024 Jun;41(6):2486-2499. doi: 10.1007/s12325-024-02856-3. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38642198; PMCID: PMC11133097.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu SC.
Waseem 2026	Waseem, M. H., Z. ul Abideen, M. Iqbal, S. Ishtiaq, P. K. Thada, and A. A. Dmytriw. 2026. "Comparing Efficacy and Safety of Various Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." <i>Brain and Behavior</i> 16, no. 6: e71557. https://doi.org/10.1002/brb3.71557	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu SC.
Xu 2023	Xu Z, Leu JH, Xu Y, Nnane I, Liva SG, Wang-Lin SX, Kudgus-Lokken R, Vermeulen A, Ouellet D. Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2023 May;113(5):1011-1029.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.
Zhong 2024	Zhong H, Li Z, Li X, Wu Z, Yan C, Luo S, Zhao C. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Neurol</i> . 2024 Oct 28;15:1479685.	Brak włączonych badań dotyczących efgartigimodu alfa SC.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (Tab. 78) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (Tab. 79). Pod uwagę wzięto jedynie badania z opublikowanymi wynikami, przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W przypadku poszukiwania badań dla efgartigimodu użyto następujących słów kluczowych: „Efgartigimod”, „Vyvgart”, „ARGX-113”.

W przypadku poszukiwania badań dla rawulizumabu wykorzystano następujące słowa kluczowe: ravulizumab, Ultomiris®, ALXN1210.

W przypadku poszukiwania badań dla rozanoliksyzumabu wykorzystano następujące słowa kluczowe: „rozanolixizumab”, „Rystiggo”, „UCB7665”.

clinicaltrials.gov

Tab. 78. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2026 r.

Numer NCT	Tytuł	Interwencja	Komparator	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
Badania zidentyfikowane dla efgartigimodu					
NCT04735432 (ADAPT-SC)	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPTsc)	Efgartigimod alfa SC	Efgartigimod alfa IV	Howard 2024 (ADAPT-SC)	Zakończone
NCT04818671 (ADAPT-SC+)	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPTSC+)	Efgartigimod alfa SC	-	-	Zakończone
NCT03669588	An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT)	Efgartigimod alfa IV	Placebo	Howard 2021 (ADAPT)	Zakończone
NCT02965573	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	Efgartigimod alfa IV	Placebo	Howard 2019	Zakończone
Badania zidentyfikowane dla rawulizumabu					
NCT03920293	Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis	Rawulizumab	Placebo	Vu 2022 (CHAMPION MG)	Zakończone

Numer NCT	Tytuł	Interwencja	Komparator	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
Badania zidentyfikowane dla rozanolixyzumabu					
NCT03971422	A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Rozanolixizumab	Placebo	Bril 2023, Habib 2024, Kaminski 2025, Barnett-Tapia 2025	Zakończone

IV - dożylny (ang. *intravenous*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 79. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2026 r.

Numer EudraCT	Tytuł	Interwencja	Komparator	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
Badania zidentyfikowane dla efgartigimodu					
2020-004085-19 (ADAPT-SC)	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC with Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis	Efgartigimod alfa SC	Efgartigimod alfa IV	Howard 2024 (ADAPT-SC)	Zakończone
2020-004086-38 (ADAPT-SC+)	A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Efgartigimod alfa SC	-	-	Zakończone
2018-002132-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT)	Efgartigimod alfa IV	Placebo	Howard 2021 (ADAPT)	Zakończone
2016-002938-73	A Randomized, Double blind, Placebo Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX 113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness	Efgartigimod alfa IV	Placebo	Howard 2019	Zakończone

Numer EudraCT	Tytuł	Interwencja	Komparator	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
Badania zidentyfikowane dla rawulizumabu					
2018-003243-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Ravulizumab	Placebo	Vu 2022 (CHAMPION MG)	Zakończone
Badania zidentyfikowane dla rozanolixizumabu					
2019-000968-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis	Rozanolixizumab	Placebo	Brak	Zakończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 80. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie, w którym oceniano efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV		
ADAPT-SC	Uczestnicy mogą zostać włączeni do badania wyłącznie wtedy, gdy spełniają wszystkie poniższe warunki: 1) Są zdolni do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu, obejmującej akceptację wymogów i ograniczeń określonych w formularzu świadomej zgody (ICF) oraz w protokole badania. 2) W momencie podpisania ICF mają ukończone co najmniej 18 lat. 3) Mają rozpoznaną uogólnioną miastenię (gMG) z potwierdzoną dokumentacją i spełniają co najmniej jeden z poniższych warunków: • W wywiadzie stwierdzono nieprawidłową transmisję nerwowo-mięśniową potwierdzoną w badaniu elektromiograficznym pojedynczego włókna lub stymulacji powtarzanej nerwu. • W wywiadzie dodatni wynik testu z edrofonium. • Udokumentowana poprawa objawów miastonii po leczeniu doustnymi inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE) w ocenie lekarza prowadzącego. 4) Spełniają kryteria kliniczne wg klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klasy II, III lub IV. 5) Tkanka skórna w okolicy brzucha umożliwia wchłanianie leku oraz ocenę miejscowego bezpieczeństwa planowanego wstrzyknięcia podskórnego (SC). 6) Całkowity wynik w skali MG-ADL wynosi ≥ 5 punktów, przy czym $>50\%$ punktów dotyczy objawów innych niż oczne, w ocenie przesiewowej i na początku badania. 7) Otrzymują stabilną dawkę innego leczenia gMG (leczenie towarzyszące) przed badaniem przesiewowym. Dla pacjentów otrzymujących niesteroidowe leki immunosupresyjne (NISIT), steroidy i/lub inhibitory AChE obowiązują następujące warunki: • NISIT (np. azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid): leczenie rozpoczęte ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i brak zmian dawki przez ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Uczestnicy zostaną wykluczeni z badania, jeśli spełniają którykolwiek z poniższych warunków: 1) Ciąża lub karmienie piersią, bądź zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w ciągu 90 dni po ostatniej dawce leku. 2) Występowanie któregośkolwiek z poniższych stanów chorobowych: • klinicznie istotna, niekontrolowana, aktywna lub przewlekła infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza w czasie badania przesiewowego. • Inna znana choroba autoimmunologiczna, która - w opinii badacza - mogłaby utrudnić dokładną ocenę objawów miastonii lub narazić uczestnika na nadmierne ryzyko. • Historia choroby nowotworowej, chyba że została wyleczona skutecznie ≥ 3 lata przed pierwszym podaniem leku, bez cech nawrotu. Do badania można włączyć w dowolnym momencie pacjentów z: w pełni wyleczonym rakiem podstawnokomórkowym lub kolczystokomórkowym skóry, rakiem szyjki macicy in situ, rakiem piersi in situ, przypadkowo stwierdzonym histologicznie rakiem prostaty w stadium T1a lub T1b (TNM). • Inne istotne poważne choroby, niedawno przebyty duży zabieg chirurgiczny lub jakiegokolwiek stan, który - w opinii badacza - mógłby zaburzyć wyniki badania lub narazić uczestnika na nadmierne ryzyko. 3) Nasilenie osłabienia mięśni w wyniku współistniejących infekcji lub stosowania leków takich jak aminoglikozydy czy beta-blokery. 4) Udokumentowany brak odpowiedzi klinicznej na plazmaferezę (PLEX). 5) Otrzymanie szczepionki żywej atenuowanej <28 dni przed badaniem przesiewowym (szczepionki inaktywowane, polisacharydowe lub skoniugowane są dozwolone w dowolnym czasie). 6) Przebyty zabieg tymektomii <3 miesiące przed badaniem przesiewowym lub planowany w trakcie badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- Steroidy: leczenie rozpoczęte ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym i brak zmian dawki przez ≥ 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym. - Inhibitory AChE: stabilna dawka bez eskalacji przez ≥ 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Należy odstawić inhibitory AChE na co najmniej 12 godzin przed oceną QMG, zgodnie ze zaktualizowanym podręcznikiem testu QMG zalecanym przez MGFA. 8) Stosowanie antykoncepcji zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi uczestników badań klinicznych: - Mężczyźni mogą brać udział, jeśli zgadzają się podczas okresu leczenia i przez ≥ 90 dni po ostatniej dawce leku powstrzymać się od oddawania nasienia oraz: - Pozostawać w stałej abstynencji seksualnej od kontaktów heteroseksualnych lub - Stosować prezerwatywę w połączeniu z dodatkową, wysoce skuteczną metodą antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$/rok) przy kontaktach z kobietą w wieku rozrodczym, która nie jest w ciąży lub - Być mężczyzną po sterylizacji, z potwierdzonym brakiem plemników po zabiegu. - Kobiety mogą brać udział, jeśli nie są w ciąży ani nie karmią piersią i: - Są kobietami poza wiekiem rozrodczym lub - Są kobietami w wieku rozrodczym i stosują wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$/rok) podczas badania i przez ≥ 90 dni po ostatniej dawce leku. Badacz powinien ocenić ryzyko nieskuteczności metody (np. z powodu niestosowania się do zaleceń) w odniesieniu do pierwszej dawki leku. - Wynik czulego testu ciążowego w surowicy przed pierwszą dawką jest ujemny. - Obowiązują dodatkowe wymogi dotyczące testów ciążowych w trakcie i po zakończeniu leczenia. - Badacz jest odpowiedzialny za weryfikację wywiadu medycznego, historii miesiączkowania i ostatniej aktywności seksualnej w celu zmniejszenia ryzyka włączenia kobiety z wczesną, nierozpoznaną ciążą.	7) Wyniki badań diagnostycznych wykluczające z udziału: dodatni wynik badania w kierunku aktywnej infekcji wirusowej: HBV wskazujący na ostrą lub przewlekłą infekcję, HCV (obecność przeciwciał), HIV z liczbą CD4 ≤ 200 komórek/mm³ lub wynikami świadczącymi o AIDS (np. retinitis CMV z utratą wzroku, zapalenie płuc Pneumocystis jiroveci, przewlekła kryptosporidioza jelitowa, encefalopatia związana z HIV, gruźlica płucna lub pozapłucna, inwazyjny rak szyjki macicy), dodatni wynik wymazu z nosogardła w kierunku SARS-CoV-2. 8) Stosowanie poniższych terapii wcześniej lub równolegle: - Produktu badanego w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, co dłuższe) przed pierwszą dawką leku. - Jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką. - Immunoglobulin (IVIg, SCIg lub domięśniowych) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. - Plazmaferezy (PLEX) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. - Udziału w badaniu klinicznym z efgartigimodem alfa i/lub produktami z rHuPH20, z co najmniej 1 podaniem badanego leku. 9) Całkowite stężenie IgG <6 g/L. 10) Aktualne lub przebyte w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków. 11) Znana reakcja nadwrażliwości na efgartigimod alfa, rHuPH20 lub którykolwiek z jego składników.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania wykorzystane na użytek porównania pośredniego		
Efgartigimod alfa IV vs placebo		
ADAPT	1) Pacjenci zdolni do zrozumienia wymagań badania, wyrażenia pisemnej świadomej zgody oraz przestrzegania procedur określonych w protokole. 2) Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG). 3) Wszystkie serotypy, niezależnie od statusu przeciwciał, w tym MuSK, LRP4, AChR-Ab- a także AChR-Ab+.** 4) gMG klasy II-IV wg MGFA. Potwierdzenie diagnozy powinno być udokumentowane i oparte na ≥ 1 z poniższych testów: • Wywiad wskazujący na nieprawidłową transmisję nerwowo-mięśniową potwierdzoną w badaniu elektromiografii pojedynczego włókna lub stymulacji powtarzanej nerwu. • Wywiad z dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium. • Udokumentowana poprawa objawów miastении po doustnych inhibitorach acetylocholinoesterazy (AChE) w ocenie lekarza prowadzącego. 5) Wynik w skali MG-ADL ≥ 5 punktów, z $\geq 50\%$ punktów wynikających z objawów innych niż oczne. Przyjmowanie stabilnej dawki ≥ 1 z poniższych terapii gMG przed randomizacją: inhibitory AChE - brak zmiany dawki przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym, steroidy - leczenie przez co najmniej 3 miesiące, brak zmiany dawki przez miesiąc, niesteroidowe leki immunosupresyjne (INSIST) - leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, brak zmiany dawki przez 3 miesiące.	1) Leczenie w ciągu ostatniego miesiąca immunoglobuliną dożylną (IVIg) lub plazmaferezą (PLEX); leczenie rytuksymabem lub ekulizumabem w ciągu ostatnich 6 miesięcy; stosowanie leku badanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym; tymektomia w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub planowana w okresie badania. 2) Pacjenci z gMG klasy I lub V wg MGFA. 3) Współistniejące zapalenie wątroby typu B lub C, HIV, ciężkie infekcje lub choroby nowotworowe. 4) Stężenie IgG w surowicy < 6 g/L. 5) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety planujące ciążę. 6) Mężczyźni aktywni seksualnie, którzy nie planują stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 90 dni po ostatniej dawce, lub mężczyźni planujący oddawanie nasienia w tym czasie. 7) Historia jakiegokolwiek znanej infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej bądź epizodu ciężkiej infekcji wymagającej hospitalizacji lub podania antybiotyków w infekcji w ciągu ostatnich 8 tygodni przed badaniem przesiewowym. 8) Historia choroby autoimmunologicznej innej niż miastenia (np. zapalenie tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów), która mogłaby utrudnić rzetelną ocenę objawów klinicznych. 9) Udokumentowany brak odpowiedzi klinicznej na plazmaferezę (PLEX). 10) Udział w badaniu klinicznym z efgartigimodem w przeszłości. 11) Otrzymanie szczepionki (np. przeciw grypie) w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. 12) Kliniczne dowody innej istotnej poważnej choroby lub przebyty ostatnio duży zabieg chirurgiczny, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania lub narazić pacjenta na nadmierne ryzyko. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby mogą być włączeni. 13) Historia choroby nowotworowej, w tym złośliwego grasiczaka, lub chorób mieloczy limfoproliferacyjnych, chyba że uznano je za wyleczone po skutecznym leczeniu, bez oznak nawrotu przez ≥ 3 lata przed badaniem przesiewowym. Do badania można włączyć w dowolnym momencie pacjentów z całkowicie wyciętym nowotworem skóry niebędącym czerniakiem (np. rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy) lub rakiem szyjki macicy in situ. Nasilenie osłabienia mięśni w wyniku współistniejących infekcji lub stosowania leków (np. aminoglikozydy, fluorochinolony, beta-blokerzy).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Howard 2019	1) Zdolność do zrozumienia wymagań badania, wyrażenia pisemnej świadomej zgody oraz przestrzegania procedur protokołu. 2) Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat. 3) Rozpoznanie autoimmunologicznej miastonii (MG) z uogólnionym osłabieniem mięśni, spełniające kliniczne kryteria diagnostyczne MGFA klasy II, III lub IVa Potwierdzenie diagnozy musi być udokumentowane i poparte: - o dodatnim testem serologicznym na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (anti-AChR) przed wizytą przesiewową oraz - o co najmniej jednym z poniższych trzech testów: i) wywiadem wskazującym na nieprawidłową transmisję nerwowo-mięśniową potwierdzoną w badaniu elektromiografii pojedynczego włókna lub stymulacji powtarzanej nerwu, ii) wywiadem z dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium, iii) udokumentowaną poprawą objawów miastonii po zastosowaniu doustnych inhibitorów cholinesterazy - w ocenie lekarza prowadzącego. 4) Wynik MG-ADL ≥ 5 punktów podczas przesiewu i w punkcie wyjściowym, przy czym ponad 50% punktów wynika z objawów innych niż oczne. 5) Pacjenci muszą otrzymywać stabilną dawkę leczenia MG przed randomizacją. W przypadku pacjentów otrzymujących azatioprynę (AZA), inne niesteroidowe leki immunosupresyjne (NSID), steroidy i/lub inhibitory cholinesterazy, obowiązują następujące warunki: - o AZA: leczenie rozpoczęte co najmniej 12 miesięcy wcześniej i brak zmian dawki w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. - o Inne NSID (np. metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid): leczenie rozpoczęte co najmniej 6 miesięcy wcześniej i brak zmian dawki w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. - o Steroidy: leczenie rozpoczęte co najmniej 3 miesiące wcześniej i brak zmian dawki w ciągu ostatniego miesiąca przed badaniem przesiewowym. - o Inhibitory cholinesterazy: stabilna dawka przez ponad 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym. 6) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas przesiewu oraz ujemny wynik testu ciążowego w moczu w Wizycie 1 przed podaniem badanego produktu (IMP).	1) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 2) Pacjenci z gMG w klasie I, IVb lub V wg MGFA. 3) Aktywna infekcja lub niedawno przebyta ciężka infekcja (wymagająca dożylniej antybiotykoterapii lub hospitalizacji) w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową; lub wywiad bądź potwierdzona infekcja HIV, HBV, HCV lub <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. 4) Pacjenci muszą mieć ujemne wyniki badań w kierunku: HBsAg, przeciwciał anti-HBc, przeciwciał anti-HCV, przeciwciał anti-HIV 1 i 2 oraz ujemny wynik testu QuantiFERON®-TB Gold. 5) Istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. 6) Stosowanie rytuksymabu, belimumabu, ekulizumabu lub innego przeciwciała monoklonalnego o działaniu immunomodulującym w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku. Pacjenci po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem muszą mieć prawidłową liczbę komórek CD19 w przesiewie (wg laboratorium centralnego). 7) Stosowanie jakiegokolwiek terapii biologicznej lub leku badanego w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku przed badaniem przesiewowym. 8) Podanie immunoglobulin (IVIg, domięśniowo) lub wykonanie plazmaferezy/wymiany osocza w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. 9) Znana choroba autoimmunologiczna inna niż miastenia, która mogłaby zakłócić przebieg badania (np. niekontrolowana choroba tarczycy, ciężkie RZS). 10) Otrzymanie szczepionki w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowanie szczepienia w trakcie badania. 11) Historia choroby nowotworowej, w tym złośliwego grasiczaka, lub chorób mielo- lub limfoproliferacyjnych, chyba że zostały wyleczone skutecznie, bez nawrotu przez ≥ 5 lat przed badaniem przesiewowym. Pacjenci po całkowitym wycięciu raka skóry niebędącego czerniakiem (np. rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy) lub raka szyjki macicy in situ mogą być włączeni w dowolnym czasie. 12) Udar mózgu lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; aktualna ciężka/niestabilna dławica piersiowa, arytmia, objawowa niewydolność serca NYHA III lub IV, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	7) Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń <1% rocznie) podczas badania i przez 90 dni po zakończeniu leczenia IMP. Mężczyźni po wazektomii z potwierdzoną azoospermią mogą być włączeni. Wszyscy mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia od momentu podpisania świadomej zgody, przez cały okres badania oraz przez 90 dni po ostatnim podaniu IMP. Niesterylizowani mężczyźni aktywni seksualnie z partnerką w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną podwójną metodę barierową	13) Kliniczne dowody istotnych, niestabilnych lub niekontrolowanych chorób ostrych lub przewlekłych (np. sercowo-naczyniowych, płucnych, hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, endokrynologicznych, wątrobowych, nerkowych, neurologicznych, nowotworowych, zakaźnych), które - zdaniem badacza - mogłyby zakłócić wyniki badania lub narazić pacjenta na nadmierne ryzyko. 14) Duży zabieg chirurgiczny w wywiadzie (np. wymiana zastawki serca, endoproteza stawu biodrowego), który - w ocenie badacza - mógłby stanowić ryzyko dla pacjenta lub utrudnić realizację procedur badania. 15) Tymektomia wykonana <3 miesiące przed badaniem przesiewowym. 16) Historia lub obecność alkoholizmu bądź nadużywania narkotyków/środków chemicznych w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym - w ocenie badacza.
Rawulizumab vs placebo		
CHAMPION MG	1) Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu. 2) Rozpoznanie miastonii (MG) co najmniej 6 miesięcy (180 dni) przed datą wizyty przesiewowej, potwierdzone zgodnie z kryteriami określonymi w protokole (patrz poniżej). 3) Rozpoznanie MG na podstawie następujących badań: - Dodatni wynik badania serologicznego na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), potwierdzony podczas wizyty przesiewowej, oraz - Jedno z poniższych: - Wywiad potwierdzający nieprawidłowe przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wykazane w badaniu elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (single-fiber EMG) lub w badaniu stymulacji powtarzalnej nerwu; - Wywiad z dodatnim wynikiem testu z inhibitorem acetylocholinesterazy (np. test z chlorkiem edrofonium); lub - Stwierdzona przez lekarza prowadzącego poprawa objawów MG po zastosowaniu doustnych inhibitorów cholinesterazy. 4) Klasyfikacja kliniczna Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) – Klasa II-IV w trakcie wizyty przesiewowej. 5) Całkowity wynik w skali Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) równy 6 lub wyższy podczas wizyty przesiewowej i randomizacji (dzień 1).	1) Jakiegokolwiek aktywny lub nieleczoney grasiczak. Wywiad w kierunku raka grasicy lub nowotworu grasicy, chyba że uznany za wyleczony po odpowiednim leczeniu i bez oznak nawrotu przez co najmniej 5 lat przed wizytą przesiewową. 2) Wycięcie grasicy (tymektomia) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową. 3) Nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku, w tym nadwrażliwość na białka pochodzenia mysiego. 4) Wywiad w kierunku zakażenia <i>Neisseria meningitidis</i>. 5) Zakażenie wirusem HIV (potwierdzone obecnością przeciwciał przeciw HIV-1 lub HIV-2). 6) Znane schorzenie medyczne lub psychiczne albo czynnik ryzyka, który zdaniem badacza może utrudniać pełny udział pacjenta w badaniu, stwarzać dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zakłócać ocenę pacjenta lub wyników badania. 7) Hospitalizacja trwająca co najmniej 24 godziny, z jakiegokolwiek powodu, w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed wizytą przesiewową. 8) Objawy kliniczne, które zdaniem badacza odpowiadają przełomowi miastenicznemu / zaostrzeniu choroby lub pogorszeniu stanu klinicznego w momencie wizyty przesiewowej lub w dowolnym czasie przed randomizacją. 9) Pacjentki planujące zajść w ciążę lub będące w ciąży bądź karmiące piersią. 10) Pacjentki z dodatnim wynikiem testu ciążowego podczas wizyty przesiewowej lub w dniu 1. 11) Stosowanie poniższych terapii w okresie określonym poniżej: Dożylna immunoglobulina w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (dzień 1);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	6) Pacjenci otrzymujący leczenie którymkolwiek z poniższych leków muszą być w trakcie terapii i przyjmować stabilną dawkę przez okres wskazany poniżej przed datą wizyty przesiewowej: - Azatiopryna: leczenie trwające co najmniej 6 miesięcy (180 dni) oraz stabilna dawka przez minimum 2 miesiące (60 dni); - Leki immunosupresyjne (IST) (np. mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, cyklofosfamid): leczenie trwające co najmniej 3 miesiące (90 dni) oraz stabilna dawka przez minimum 1 miesiąc (30 dni); - Doustne glikokortykosteroidy: stabilna dawka przez co najmniej 4 tygodnie (28 dni); - Inhibitor cholinesterazy: w momencie wizyty przesiewowej stabilna dawka przez co najmniej 2 tygodnie (14 dni). 7) W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia meningokokowego (<i>Neisseria meningitidis</i>) wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciw zakażeniom meningokokowym w ciągu ostatnich 3 lat lub w momencie rozpoczęcia leczenia badanym lekiem. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie badanym lekiem w czasie krótszym niż 2 tygodnie od otrzymania szczepionki przeciw meningokokom, muszą otrzymywać odpowiednią antybiotykoterapię profilaktyczną do 2 tygodni po szczepieniu. 8) Masa ciała co najmniej 40 kg w momencie wizyty przesiewowej. 9) Pacjenci w wieku rozrodczym oraz pacjenci z partnerami w wieku rozrodczym muszą stosować metody antykoncepcji określone w protokole w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia oraz przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Zdolność do podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, w tym do przestrzegania wymagań i ograniczeń określonych w formularzu świadomej zgody oraz w protokole badania.	- Wymiana osocza w ciągu 4 tygodni (28 dni) przed randomizacją (dzień 1); - Rituksymab w ciągu 6 miesięcy (180 dni) przed wizytą przesiewową. Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorami dopełniacza (np. eculizumabem).
Rozanoliksumab vs placebo		
MycarinG	- Uczestnik badania musiał mieć ≥ 18 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody. Uwaga: W Japonii uczestnicy musieli mieć ≥ 18 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody, a jeśli uczestnik miał < 20 lat, pisemną świadomą zgodę uzyskiwano zarówno od uczestnika, jak i jego przedstawiciela prawnego. - Uczestnik ma udokumentowane rozpoznanie gMG (uogólnionej miastonii) podczas pierwszej wizyty, oparte na historii choroby uczestnika i poparte wcześniejszymi badaniami.	- Uczestnik miał jakiegokolwiek stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza mógłby zagrozić lub osłabić zdolność uczestnika do udziału w badaniu. - Uczestnik miał w wywiadzie zaburzenia związane z używaniem alkoholu lub innych substancji (zgodnie z DSM-5) w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą. - Uczestnik miał znaną nadwrażliwość na jakiegokolwiek składnik leku badanego lub leków porównawczych wymienionych w protokole.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Uczestnik ma potwierdzony dodatni wynik autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK* podczas badania przesiewowego. Obecność autoprzeciwciał mogła zostać potwierdzona powtórным testem podczas pierwszej wizyty. • Uczestnik ma klasę MGFA II do IVa podczas pierwszej wizyty. • Uczestnik miał wynik MG-ADL wynoszący co najmniej 3 (z ≥ 3 punktami z objawów pozaokowych) oraz wynik QMG wynoszący co najmniej 11 podczas pierwszej wizyty i na wizycie wyjściowej (druga wizyta). • Uczestnik jest rozważany przez Badacza do dodatkowego leczenia, takiego jak IVIg (dożylna immunoglobulina) lub PEX (plazmafereza). • Masa ciała ≥ 35 kg podczas pierwszej wizyty. • Uczestnicy mogli być płci męskiej lub żeńskiej, z następującymi wymaganiami: ○ Uczestnik płci męskiej musi zgodzić się na stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce leku badanego oraz powstrzymać się od oddawania nasienia w tym okresie. ○ Uczestniczka płci żeńskiej kwalifikowała się do udziału, jeśli nie była w ciąży, nie karmiła piersią i spełniała co najmniej jeden z poniższych warunków: ▪ Nie jest kobietą w wieku rozrodczym, LUB ▪ Jest kobietą w wieku rozrodczym, która zgodziła się przestrzegać wytycznych antykoncepcyjnych w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce leku badanego. Musiała mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas pierwszej wizyty, potwierdzony jako ujemny testem z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku badanego na drugiej wizycie. • Zdolność do udzielenia podpisanej świadomej zgody, obejmującej zgodność z wymaganiami i ograniczeniami wymienionymi w formularzu świadomej zgody oraz w protokole.	• Uczestnik miał znaną w wywiadzie hiperprolinemię, ponieważ L-prolina jest składnikiem preparatu rozanoliksyzumabu. • Uczestnik ma klinicznie istotne aktywne zakażenie (np. sepsę, zapalenie płuc lub ropień) w opinii badacza, albo miał poważne zakażenie (skutkujące hospitalizacją lub wymagające pozajelitowego leczenia antybiotykami) w ciągu 6 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego. • Uczestnik ze znanym zakażeniem gruźlicą, o wysokim ryzyku nabycia zakażenia gruźlicy, z utajonym zakażeniem gruźliczym lub z aktualnym/przebytym zakażeniem prątkami niegruźliczym był wykluczony. • Uczestnik wcześniej otrzymywał rozanoliksyzumab. • Uczestnik otrzymał szczepionkę żywą w ciągu 8 tygodni przed drugą Wizytą lub zamierzał przyjąć szczepionkę żywą w trakcie badania albo w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce leku badanego. • Uczestnik był leczony zakazanymi lekami immunosupresyjnymi, biologicznymi lub innymi terapiami w okresie krótszym niż wymagany okres bez leczenia. • Uczestnik był leczony jakimkolwiek lekiem biologicznym innym niż wymienione poniżej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub w okresie 5 okresów półtrwania przed drugą wizytą, w zależności od tego, który był dłuższy. ○ Leki immunosupresyjne ▪ Cyklofosfamid (Cytosan®) - 6 miesięcy ▪ Pimekrolimus (Elidel®) - 4 tygodnie ▪ Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) - 12 tygodni ○ Leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne) ▪ Abatacept (CTLA-4-Ig) (Orencia®) - 6 miesięcy ▪ Eculizumab (Soliris®) - 3 miesiące ▪ Belimumab (Benlysta®) - 6 miesięcy ▪ Golimumab (Simponi®) - 6 miesięcy ▪ Natalizumab (Tysabri®) - 6 miesięcy ▪ Ofatumumab (Arzerra) - 6 miesięcy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		▪ Rytuksymab (Rituxan®) - 6 miesięcy lub 12 miesięcy, jeśli limfocyty B nie wróciły do normy ▪ Okrelizumab (Ocrevus®) - 6 miesięcy lub 12 miesięcy, jeśli limfocyty B nie wróciły do normy ▪ TACI-Ig (Atacicept) - 10 miesięcy ▪ Weltuzumab - 6 miesięcy ○ Inne leki biologiczne - 3 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który dłuższy) przed wizytą wyjściową ▪ Inebilizumab - 6 miesięcy (przed wizytą wyjściową) i limfocyty B w normie ○ Inne ▪ Immunoglobulina dożylna lub podskórna - 4 tygodnie ▪ IPP-201101 (Lupuzor™) - 3 miesiące ▪ PEX (plazmafereza) - 4 tygodnie. • Uczestnik był wcześniej leczony rytuksymabem w ciągu 6 miesięcy przed drugą wizytą lub był leczony rytuksymabem w ciągu 12 miesięcy przed drugą Wizytą, a monitorowanie limfocytów B wykazało, że nie wróciły one do normy. • Uczestnik przeszedł tymektomię w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub miał grasiczaka w dowolnym momencie, który wymagał chemioterapii i/lub radioterapii przed pierwszą Wizytą. • Uczestnik miał którekolwiek z następujących aktywnych zaburzeń przewodu pokarmowego: nieswoiste zapalenie jelit, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków. • Uczestnik brał udział w innym badaniu produktu badanego i/lub wyrobu badanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy lub obecnie uczestniczył w takim badaniu. • Uczestnik był wcześniej randomizowany w bieżącym badaniu. Ponowny przesiew uczestników, którzy nie przeszli przesiewu, był dozwolony po wcześniejszej konsultacji i za zgodą Monitora Medycznego. • Uczestnik doświadczył reakcji nadwrażliwości po ekspozycji na inne leki anty-FcRn.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Uczestnik z ciężkim osłabieniem (definiowanym jako stopień 3 w skali MG-ADL) dotyczącym mięśni ustno-gardłowych lub oddechowych, albo z przełomem miastenniczym lub zagrażającym przełomem podczas Wizyty 1 lub Wizyty 2. • Uczestnik miał poziom całkowitego IgG w surowicy $\leq 5,5$ g/l. • Uczestnik miał bezwzględną liczbę neutrofilów < 1500 komórek/mm³. • Uczestnik miał jakąkolwiek nieprawidłowość laboratoryjną, która w opinii Badacza jest klinicznie istotna, nie ustąpiła do momentu randomizacji i mogłaby zagrazić lub osłabić zdolność uczestnika do udziału w badaniu. • Uczestnik ma 12-odprowadzeniowe EKG z wynikami uznanymi za klinicznie istotne po ocenie medycznej. Istotność kliniczną wyników oceniał Badacz w celu ustalenia kwalifikacji, a wszelkie wątpliwości dotyczące kontynuacji udziału uczestnika należało konsultować z Monitorem Medycznym. • Uczestnik miał niewydolność nerek, definiowaną jako współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 45 ml/min/1,73 m² podczas Wizyty 1. • Aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub fosfataza alkaliczna (ALP) były $> 3x$ górna granica normy (ULN), albo bilirubina $> 1,5x$ ULN (izolowana bilirubina $> 1,5x$ ULN była dopuszczalna, jeśli bilirubinę frakcjonowano, a bilirubina bezpośrednia wynosiła $< 35\%$). Jeśli uczestnik miał podwyższoną wyłącznie bilirubinę całkowitą (TBL) $> ULN$ i $< 1,5x$ ULN, należało frakcjonować bilirubinę w celu identyfikacji możliwego niezdiagnozowanego zespołu Gilberta (tj. bilirubina bezpośrednia $< 35\%$). U randomizowanych uczestników z wynikiem wyjściowym $> ULN$ dla ALT, AST, ALP lub TBL, ale $< 1,5x$ ULN, należało ustalić i zapisać w eCRF wyjściowe rozpoznanie i/lub przyczynę każdego klinicznie istotnego podwyższenia. Jeśli uczestnik miał $> ULN$ ALT, AST lub ALP niespełniające limitu wykluczenia podczas Wizyty 1, badania należało powtórzyć, jeśli to możliwe, przed podaniem leku, aby upewnić się, że nie ma dalszego klinicznie istotnego wzrostu. W przypadku klinicznie istotnego wzrostu włączenie uczestnika należało omówić z Monitorem Medycznym. Badania z wynikiem ALT, AST lub ALP do 25% powyżej limitu wykluczenia ($> 3x$ ULN) należało powtórzyć raz w celu potwierdzenia. Dotyczyło to również ponownego przesiewu. • Obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) podczas Wizyty 1.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas Wizyty 1 lub w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Uczestnicy z dodatnim wynikiem przeciwciał HCV z powodu wcześniej przebytej, ustąpionej choroby mogli być włączeni tylko wtedy, gdy uzyskano potwierdzający ujemny wynik testu RNA HCV. • Dodatni wynik testu RNA wirusa zapalenia wątroby typu C podczas Wizyty 1 lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku. Test ten był opcjonalny, a uczestnik z ujemnym wynikiem przeciwciał HCV nie musiał dodatkowo przechodzić testu RNA HCV. • Aktualna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych wg oceny Badacza, definiowana obecnością wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka, utrzymującej się żółtaczką lub marskością. Definicja ta wykluczała stabilne stany wątrobowo-żółciowe, w tym zespół Gilberta i bezobjawową kamicy żółciową. • Uczestnik uzyskał dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV). • Uczestnik miał aktualny lub przebyty w wywiadzie pierwotny niedobór odporności. • 30a. Uczestnik miał aktywną chorobę nowotworową lub chorobę nowotworową w wywiadzie w ciągu 5 lat przed wejściem do badania (przed Wizytą 1), z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry albo raka in situ szyjki macicy, które zostały definitywnie wyleczone standardowymi metodami. • Uczestnik miał zaplanowany planowy zabieg chirurgiczny w ciągu 4 miesięcy po Wizycie 1. • Uczestnik miał w wywiadzie przeszczep narządu łitego lub przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych/szpiku. • Uczestnik ma skorygowany odstęp QT wg wzoru Fridericii (QTcF) >450 ms (mężczyźni) lub odstęp QT (QTc) >470 ms (kobiety) albo QTc >480 ms u uczestników z blokiem odnogi pęczka Hisa. • Uczestnik nie był uznany za zdolnego do przestrzegania harmonogramu wizyt w protokole lub przyjmowania leków, według oceny Badacza. • Uczestniczka, która uzyskała dodatni wynik testu ciążowego, planowała zajść w ciążę podczas udziału w badaniu lub karmiła piersią.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Uczestnik miał w wywiadzie życiowym próbę samobójczą (w tym aktywną, przerwana lub zaniechaną próbę) albo miał myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, na co wskazywała pozytywna odpowiedź (Tak) na pytanie 4 lub 5 skali Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Uczestnik z aktualnym lub przebyłym w wywiadzie niedoborem IgA. • Uczestnik z usunięciem śledziony (splenektomią) w wywiadzie.

*Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przedstawione są dla całego badania MycarinG. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów z dodatnim wynikiem autoprzeciwciał przeciwko AChR.

***Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przedstawione są dla całego badania ADAPT. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów z dodatnim wynikiem autoprzeciwciał przeciwko AChR.

AChE - acetylocholinoesteraza (ang. *acetylcholinesterase*); AChR - receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab - przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); ADA - przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*); AZA - azatiopryna; CD4 - limfocyty T CD4 (ang. *cluster of differentiation 4*); CD19 - limfocyty B CD19 (ang. *cluster of differentiation 19*); CMV - cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); HIV - wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); ICF - formularz świadomej zgody (ang. *informed consent form*); IgG - immunoglobulina G; IMP - badany produkt leczniczy (ang. *investigational medicinal product*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); IVIg - immunoglobulina podawana dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulin*); LRP4 - receptor niskiej gęstości lipoprotein 4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*); MG - miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK - kinaza specyficzna dla mięśni (ang. *muscle-specific kinase*); NSID - niesteroidowy lek immunosupresyjny (ang. *non-steroidal immunosuppressive drug*); NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *no.n-steroidal immunosuppressive therapy*); NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); PLEX - plazmofereza (ang. *plasma exchange*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. *recombinant human hyaluronidase PH20*); RZS - reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *rheumatoid arthritis*); SARS-CoV-2 - koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); SCIg - immunoglobulina podawana podskórnie (ang. *subcutaneous immunoglobulin*); TNM - klasyfikacja zaawansowania nowotworów (ang. *tumor-node-metastasis*); PEX - plazmafereza (ang. *Plasma Exchange*); DSM-5 - Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie 5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*); FcRn - neonatalny receptor fragmentu Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); IgG - immunoglobulina G (ang. *Immunoglobulin G*); eCRF - elektroniczna karta obserwacji klinicznej (ang. *electronic Case Report Form*); EKG - elektrokardiogram (ang. *Electrocardiogram*); GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ALP - fosfataza zasadowa (ang. *Alkaline Phosphatase*); ULN - górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*); TBL - bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B surface Antigen*); QTc - skorygowany odstęp QT (ang. *corrected QT interval*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 81 Wyjściowe dane demograficzne pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy.

Charakterystyka		ADAPT SC		ADAPT*		Howard 2019		CHAMPION MG		MycarinG~	
		EFG SC (n = 45)	EFG IV (n = 46)	EFG IV (n = 65)	Placebo (n = 64)	EFG IV (n = 12)	Placebo (n = 12)	RAW (n = 86)	Placebo (n = 89)	Placebo (n = 59)^	RLZ 7 mg/kg (n = 60)
Wiek [średnia (SD)]		51,3 (16,3)	57,0 (14,8)	44,7 (15,0)	49,2 (15,5)	55,3 ± 13,6	43,5 ± 19,3	58,0 (13,8)	53,3 (16,1)	41,8 (20,0)	47,7 (16,0)
Płeć: kobiety [n (%)]		25 (55,6)	26 (56,5)	46 (71)	40 (63)	7 (58,3)	8 (66,7)	44 (51)	45 (51)	39 (66,1)	35 (58,3)
Waga, kg [średnia (SD)]		77,3 (19,6)	83,9 (22,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	91,6 (23,4)	90,9 (29,5)	b.d.	b.d.
Czas od diagnozy gMG, lata [średnia (SD)]		6,7 (6,7)	7,9 (8,9)	9,7 (8,3)	8,9 (8,2)	8,2 ± 9	13,3 ± 11,2	9,8 (9,7)	10,0 (8,9)	9,1 (9,3)	6,3 (6,5)
Wcześniejsza tymektomia [n (%)]		14 (31,1)	12 (26,1)	45 (69)	30 (47)	5 (41,7)	7 (58,4)	b.d.	b.d.	28 (47,5)	30 (50,0)
Klasa MGFA podczas screeningu [n (%)]	II	25 (55,6)	17 (37,0)	28 (43)	25 (39)	6 (50,0)	7 (58,4)	39 (46)	39 (44)	22 (37,3)	26 (43,3)
	III	19 (42,2)	27 (58,7)	35 (54)	36 (56)	6 (50,0)	4 (33,3)	41 (48)	45 (50)	37 (62,7)	31 (51,7)
	IV	1 (2,2)	2 (4,3)	2 (3)	3 (5)	0 (0,0)	1 (8,3)	6 (7)	5 (5)	0	3 (5,0)
Całkowity wynik MG-ADL [średnia (SD)]		8,6 (2,6)	8,3 (2,5)	9,0 (2,5)	8,6 (2,1)	8,0 ± 3,0	8,0 ± 2,2	9,1 (2,6)	8,9 (2,3)	8,4 (3,4)	8,0 (3,6)
Całkowity wynik QMG [średnia (SD)]		14,4 (4,4)	15,1 (4,3)	16,0 (5,1)	15,2 (4,4)	14,5 ± 6,3	11,8 ± 5,4	14,8 (5,2)	14,5 (5,3)	15,6 (3,4)	15,3 (3,6)
AChR-Ab+ [n (%)]		45 (100)	46 (100)	65 (100)	64 (100)	12 (100)	12 (100)	86 (100)	89 (100)	59 (100)	60 (100)
Towarzyszająca terapia miastenii [n (%)]											
Jakikółwiek steroid		34 (75,6)	29 (63,0)	46 (71)	51 (80)	8 (66,7)	5 (41,7)	b.d.	b.d.	34 (57,6)	37 (61,7)
Jakakółwiek NSIST		18 (40,0)	19 (41,3)	40 (62)	37 (58)	9 (75,0)	3 (25,0)	76 (88)	81 (91)	31 (52,5)	29 (48,3)
Jakikółwiek AChE inhibitor		39 (86,7)	39 (84,8)	b.d.	b.d.	12 (100,0)	10 (83,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Steroid + NSIST		16 (35,6)	13 (28,3)	34 (52)	31 (48)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka	ADAPT SC		ADAPT*		Howard 2019		CHAMPION MG		MycarinG~	
	EFG SC (n = 45)	EFG IV (n = 46)	EFG IV (n = 65)	Placebo (n = 64)	EFG IV (n = 12)	Placebo (n = 12)	RAW (n = 86)	Placebo (n = 89)	Placebo (n = 59)^	RLZ 7 mg/kg (n = 60)
Tylko AChE inhibitor	9 (20,0)	10 (21,7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Parasympatykomimetyki®	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	53 (89,8)	52 (86,7)
Poprzedni kryzys miastonii [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	18 (30,5)	16 (26,7)
Całkowite IgG, g/l [średnia (SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10,3 (2,6)	10,2 (3,3)

EFG SC - efgartigimod w postaci podskónej (ang. *subcutaneous*); EFG IV - efgartigimod w postaci dożylną (ang. *intravenous*); RAW - rawulizumab; MGFA - *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantative Myasthenia Gravis*); AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino; NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *non-steroidal immunosuppressive therapy*); AChE - acetylocholinoesteraza; b.d. - brak danych; RLZ - rozanoliksyzumab (ang. *rozanolixizumab*); IgG - immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*).

*Dane demograficzne dla populacji z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+).

~Dane demograficzne dla populacji z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+). Dane pochodzą z publikacji Habib 2024.

^Obejmuje jednego pacjenta, u którego udokumentowano historię występowania autoprzeciwciał MuSK i AChR.

®Obejmuje inhibitory cholinoesterazy.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr Akronim badania	ADAPT SC		ADAPT*		Howard 2019		CHAMPION MG		MycarinG~	
	EFG SC	EFG IV	EFG IV	Placebo	EFG IV	Placebo	RAW	Placebo	Placebo	RLZ 7 mg/kg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	55	55	84	83	12	12	86	89	59	60
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	55	55	84	83	12	12	86	89	59	60
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	55	55	84	83	12	12	86	89	59	60
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	55	55	84	83	12	12	86	89	59	58
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	3 (5)	0 (0)	5 (6)	10 (12)	1 (8)	0 (0)	7 (8)	6 (7)	22 (37)	22 (37)
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]	Wycofanie zgody	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
	Pogorszenie MG	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	COVID-19	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
	Zakazane leki	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Naruszenie protokołu	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Działania niepożądane	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (9)	2 (9)
	Brak skuteczności	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	4 (18)	1 (4)
	Decyzja sponsora	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Terapia ratunkowa	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Niestosowanie się do wymogów protokołu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Decyzja lekarza prowadzącego	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

Parametr	Akronim badania	ADAPT SC		ADAPT*		Howard 2019		CHAMPION MG		MycarinG~	
		EFG SC	EFG IV	EFG IV	Placebo	EFG IV	Placebo	RAW	Placebo	Placebo	RLZ 7 mg/kg
	Przejście do otwartego przedłużenia badania	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (73)	14 (65)
	Utrata z obserwacji	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
	Inne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (14)

~Przyczyny nieukończenia badania dla populacji z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+). Dane pochodzą z publikacji Habib 2024.

* Przyczyny nieukończenia badania dla całkowitej populacji z badania ADAPT. Brak wyszczególnienia ze względu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+).

EFG SC - efgartigimod w postaci podskórnej (ang. *subcutaneous*); EFG IV - efgartigimod w postaci dożylniej (ang. *intravenous*); RLZ - rozanoliksyzumab (ang. *rozanolixizumab*); RAW - rawulizumab; MG - miastenia (ang. *myasthenia gravis*).

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 83. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Farmakodynamika – pierwszorzędowe punkty końcowe	
zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	Punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT-SC.
Farmakodynamika – drugorzędowe punkty końcowe	
zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	Punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT-SC.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	Punkty końcowe oceniane w badaniu ADAPT-SC.
zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia wyników ciężkości choroby w skali QMG w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	
odsetek osób z odpowiedzią skali MG-ADL (zdefiniowany jako poprawa o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą maksymalnie w 1. tygodniu po ostatnim podaniu leku) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	
odsetek osób z odpowiedzią skali QMG (zdefiniowany jako poprawa o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą maksymalnie w 1. tygodniu po ostatnim podaniu leku) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	
odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu analizy w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	
odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu analizy w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino	
odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>), zdefiniowany jako całkowity wynik w skali MG-ADL równy 0 lub 1 w dowolnym punkcie czasowym podczas badania	
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Punkt końcowy oceniany w badaniu ADAPT-SC.

IgG - immunoglobulina G; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE - minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

Tab. 84. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
procentowa zmiana poziomu podtypów IgG względem wartości wyjściowej	Punkt końcowy oceniany w całej populacji, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
AUEC procentowej redukcji całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowych	Punkt końcowy oceniany w całej populacji, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
ocena stężenia przed podaniem dawki (C_{trough}) (po wszystkich dawkach w grupach leczenia efgartigimodem alfa IV i SC)	Punkt końcowy oceniany w całej populacji, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
ocena maksymalnego stężenia (C_{max}) (po wszystkich dawkach w grupie leczenia efgartigimodem alfa IV)	Punkt końcowy oceniany tylko dla ramienia IV.

Punkt końcowy	Komentarz
częstość występowania przeciwciał neutralizujących (NAb, ang. <i>neutralizing antibodies</i>) wobec efgartigimodu alfa	Punkt końcowy oceniany w całej populacji, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych ADA, ang. <i>antidrug antibodies</i>)	Punkt końcowy oceniany w całej populacji, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.
częstość występowania przeciwciał przeciwko rHuPH20 w grupie leczonej efgartigimodem alfa SC	Punkt końcowy oceniany tylko dla ramienia SC.
jakość życia	Brak punktów końcowych dotyczących jakości życia ocenianych w badaniu ADAPT SC.

ADA - przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*); AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); AUEC - pole pod krzywą efektu w czasie (ang. *area under the effect curve*); C_{max} - maksymalne stężenie leku (ang. *maximum concentration*); C_{trough} - minimalne stężenie leku przed podaniem kolejnej dawki (ang. *trough concentration*); IgG - immunoglobulina G; IV - dożylny (ang. *intravenous*); NAb - przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralizing antibodies*); rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. *recombinant human hyaluronidase PH20*); SC - podskórny (ang. *subcutaneous*).

Punkty końcowe uwzględnione w ramach porównania pośredniego

W tabeli poniżej (Tab. 85) przedstawiono analizę punktów końcowych we włączonych badaniach. Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe wybrane do porównania. W pierwszym kroku wypisano wszystkie punkty końcowe uwzględnione w badaniu ADAPT-SC, w którym porównano efgartigimod podskórny z efgartigimodem dożylnym, w kolejnym kroku poszukiwano adekwatnych punktów końcowych w badaniach dla komparatora/komparatora pośredniego.

Tab. 85. Punkty końcowe uwzględnione w ramach porównania pośredniego.

Porównanie	EFG IV vs EFG SC	EFG IV vs placebo		RAW vs placebo	ROZ vs placebo
Badanie	ADAPT SC	ADAPT	Howard 2019	CHAMPION MG	MycarinG*
Procentowa zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu, oceniana w populacji AChR-Ab+	+	+	-	-	-
Procentowa zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej w czasie, oceniana w populacji AChR-Ab+	+	-	+	-	-
Procentowa zmiana poziomu podtypów IgG względem wartości wyjściowej w czasie	+	+	-	-	-
Poziom przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR-Ab) u uczestników AChR-Ab+.	+ (dane z CT: NCT04735432)	+ (suplement)	+	-	-
Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL, oceniany w populacji AChR-Ab+	+ (oceniany w 10. tygodniu)	+ (oceniany w 9. tygodniu)	+ (punkt końcowy oceniany w 4. i 5. tygodniu)	(punkt końcowy oceniany w 26. tygodniu)^	-
Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG, oceniany w populacji AChR-Ab+	+ (oceniany w 10. tygodniu)	+ (oceniany w 9. tygodniu)	-	(punkt końcowy oceniany w 26. tygodniu)^	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów w dowolnym punkcie czasowym, oceniany w populacji AChR-Ab+	+	+	-		-
Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL, oceniany w populacji AChR-Ab+ w 4. tygodniu analizy	+	+	+	(punkt końcowy oceniany w 26. tygodniu)	+**
Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG, oceniany w populacji AChR-Ab+ w 4. tygodniu analizy	+	+	-	(punkt końcowy oceniany w 26. tygodniu)	+**
Zmiana wyniku w skali MG-ADL, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. i 10. tygodniu analizy	+ (dane z CT: NCT04735432)	+	+ (dane z CT: NCT02965573)	+	+
Zmiana wyniku w skali QMG, oceniana w populacji AChR-Ab+ w 4. i 10. tygodniu analizy	+ (dane z CT: NCT04735432)	+	+ (dane z CT: NCT02965573)	+	+
Zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	-

Porównanie	EFG IV vs EFG SC	EFG IV vs placebo		RAW vs placebo	ROZ vs placebo
AUEC procentowej redukcji całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowej	+ (dane z CT: NCT04735432)	-	-	-	-
C _{trough} dla EFG SC i EFG IV	+ (dane z CT: NCT04735432)	-	+	-	-
C _{max} dla EFG IV	+ (dane z CT: NCT04735432)	-	+	-	-
Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (NAb) wobec efgartigimodu	+	-	-	-	-
Częstość występowania przeciwciał przeciwciekowych (ADA)	+	-	+	-	-
Częstość występowania przeciwciał przeciwko rHuPH20 w grupie leczonej EFG SC	+	-	-	-	-

EFG IV - efgartigimod dożylny, EFG SC - efgartigimod podskórny, RAW - rawulizumab, IgG - immunoglobina G, AChR-Ab+ - obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*), QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantative Myasthenia Gravis*), AUEC - pole pod krzywą efektu (ang. *area under the effect curve*), rHuPH20 - rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (ang. *recombinant human hyaluronidase PH20*).

^wykazanie odpowiedzi w skalach MG-ADL i QMG w badaniu CHAMPION MG jest zdefiniowane inaczej niż w przypadku badań ADAPT-SC i ADAPT (w badaniach ADAPT-SC i ADAPT jest to poprawa wyniku MG-ADL ≥ 2 pkt oraz poprawa wyniku QMG ≥ 3 pkt, natomiast w badaniu CHAMPION MG poprawa wyniku MG-ADL ≥ 3 pkt oraz poprawa wyniku QMG ≥ 5 pkt). W publikacji zamieszczono wykres, z którego można odczytać odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź w skalach MG-ADL i QMG, zgodny z definicją odpowiedzi przyjętą w badaniu ADAPT-SC, natomiast dotyczy on 26. tygodnia analizy.

* skupiono się na danych raportowanych dla pacjentów z przeciwciałami AChR-Ab+ — dane raportowane głównie w publikacji Habib 2024.

** dane dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu MycarinG odpowiadały definicji punktów końcowych dotyczących odsetka uczestników, u których uzyskano poprawę całkowitego wyniku względem wartości wyjściowej o co najmniej 2 punkty w skali MG-ADL oraz o co najmniej 3 punkty w skali QMG, raportowanych w badaniach efgartigimodu podskórnego i dożylnego.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 86. Metodyka badań.

Badanie	ADAPT-SC	ADAPT	Howard 2019	CHAMPION MG	MycarinG
Metoda badania	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, adaptacyjne badanie fazy III
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	43 ośrodki na całym świecie	56 ośrodków w 15 krajach: Północnej Ameryki, Europy i Japonii	15 ośrodków w 8 krajach (Belgia, Kanada, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, USA)	85 ośrodków w 13 krajach: Ameryki Północnej, Europy, regionu Azji i Pacyfiku i Japonii	81 ośrodków ambulatoryjnych i szpitali w Azji, Europie i Ameryce Północnej
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	110/110/110	167/167/167	24/24/24	175/175/175	200/200/200 119/119/117*
Czas obserwacji	10 tygodni	26 tygodni	11 tygodni	26 tygodni	14 tygodni
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią, z lub bez przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią, z lub bez przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią z osłabieniem mięśni, posiadający przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią, posiadający przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino	Dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność autoprzeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino* lub kinazie mięśniowo-specyficznej z uogólnioną miastenią
Porównywane interwencje	4 cotygodniowe podania efgartigimodu PH20 SC w dawce 1000 mg lub efgartigimodu IV w dawce 10 mg/kg, po czym następowało 7 tygodni obserwacji	Efgartigimod alfa (10 mg/kg) lub placebo podawane w 4 wlewach na cykl (1 wlew na tydzień). Po każdym cyklu następował okres co najmniej 5 tygodni obserwacji. Kolejne cykle mogły rozpocząć się nie wcześniej niż 8 tygodni od rozpoczęcia poprzedniego cyklu	Efgartigimod alfa (10 mg/kg) lub placebo podawane w 4 wlewach na cykl (1 wlew na tydzień). Całkowita dawka została ograniczona do 1200 mg dla pacjentów o masie ≥ 120 kg	Rawulizumab lub placebo podawano dożylnie. Pacjenci otrzymywali początkową dawkę nasycającą rawulizumabu (2400, 2700 lub 3000 mg w zależności od masy ciała) lub placebo (dzień 1), a następnie dawki podtrzymujące rawulizumabu (3000, 3300 lub 3600 mg) lub placebo w dniu 15, a następnie co 8 tygodni	Podskórne wlewy raz w tygodniu przez 6 tygodni rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg*, rozanoliksyzumabu w dawce 10 mg/kg lub placebo.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	ADAPT-SC	ADAPT	Howard 2019	CHAMPION MG	MycarinG
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę argenx.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę argenx.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę argenx.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Alexion, AstraZeneca Rare Disease.	Opisany. Badanie sponsorowane przez UCB Pharma.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Non-inferiority	Superiority	Brak	Superiority	Superiority

*W analizie uwzględniono tylko pacjentów z obecnością autoprzeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny przyjmujących rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.5. W tabeli poniżej podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Tab. 87. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Zmiana od wartości wyjściowej wyników w skali MG-ADL						
ADAPT-SC, Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, przy czym brak opisu metody randomizacji, co uniemożliwia jej weryfikację. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli zaślepieni. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt nie były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.
CHAMPION MG, rawulizumab vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano randomizację centralną przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepienie. Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka badawczego oraz przedstawiciele sponsora zostali zaślepieni względem przydziału do grup badania. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.
ADAPT, Efgartigimod alfa IV vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
	Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano randomizację centralną przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi, zarówno w systemie internetowym, jak i głosowym. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepiione. Wszyscy uczestnicy, badacze, personel badania, pracownicy ośrodków badawczych oraz sponsor zostali zaślepieni względem przydziału do leczenia. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.				
Howard 2019, efgartigimod alfa IV vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano Interaktywny System Odpowiedzi Internetowej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepiione. Wszyscy uczestnicy, badacze, personel ośrodka i członkowie zespołu badawczego sponsora lub wyznaczonej przez niego CRO zostali zaślepieni względem przydziału do leczenia. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepiione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.
MycarinG, Rozanoliksyzumab vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizacja 1:1:1 z centralnym systemem IRT, blokowa, stratyfikacja wg statusu przeciwciał AChR/MuSK. Alokacja ukryta. Charakterystyka wyjściowa zbalansowana.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Podwójne zaślepienie skuteczne. Badacze, pacjenci i oceniający zaślepieni. Analiza ITT (intention-to-treat) zgodnie z przydziałem.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepiione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.

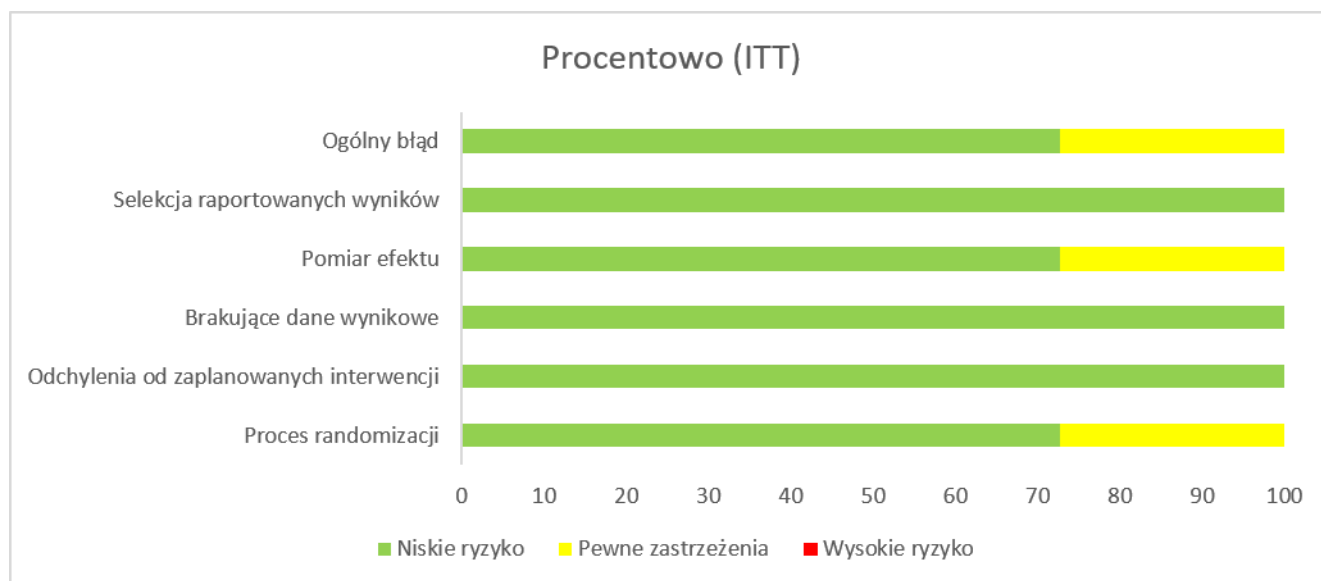
Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Odpowiedź w skali MG-ADL						
ADAPT-SC, Efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, przy czym brak opisu metody randomizacji, co uniemożliwia jej weryfikację. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli zaślepieni. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt nie były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.
CHAMPION MG, rawulizumab vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano randomizację centralną przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepienie. Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka badawczego oraz przedstawiciele sponsora zostali zaślepieni względem przydziału do grup badania. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.
ADAPT, Efgartigimod alfa IV vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
	Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano randomizację centralną przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi, zarówno w systemie internetowym, jak i głosowym. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepiione. Wszyscy uczestnicy, badacze, personel badania, pracownicy ośrodków badawczych oraz sponsor zostali zaślepieni względem przydziału do leczenia. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.				
Howard 2019, efgartigimod alfa IV vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. w badaniu wykorzystano Interaktywny System Odpowiedzi Internetowej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepiione. Wszyscy uczestnicy, badacze, personel ośrodka i członkowie zespołu badawczego sponsora lub wyznaczonej przez niego CRO zostali zaślepieni względem przydziału do leczenia. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepiione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.
MycarinG, Rozanoliksyzumab vs placebo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizacja 1:1:1 z centralnym systemem IRT, blokowa, stratyfikacja wg statusu przeciwciał AChR/MuSK. Alokacja ukryta. Charakterystyka wyjściowa zbalansowana.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Podwójne zaślepienie skuteczne. Badacze, pacjenci i oceniający zaślepieni. Analiza ITT (intention-to-treat) zgodnie z przydziałem.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt były zaślepiione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Bezpieczeństwo terapii						
ADAPT SC, efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, przy czym brak opisu metody randomizacji, co uniemożliwia jej weryfikację. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna we wszystkich analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli zaślepieni. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt nie były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.

SC - podskórny (ang. *subcutaneous*); IV - dożylny (ang. *intravenous*); CRO - organizacja prowadząca badania kliniczne na zlecenie (ang. *Contract Research Organization*); ITT - populacja pacjentów analizowana zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); MG-ADL - Miastonia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); IRT – interaktywna technologia odpowiedzi (ang. *Interactive Response Technology*); AChR – receptor acetylocholiny (ang. *Acetylcholine Receptor*); MuSK – kinaza mięśniowo-swoista (ang. *Muscle-Specific Kinase*).

Rys. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - skuteczność eksperymentalna oceniana w populacji ITT-naive.



Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 88 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Smith 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Smith 2024
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Nie
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub - dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili przyczyny wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populacje, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne, - projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populacje, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Smith 2024
Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędów selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Smith 2024
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	Krytycznie niska

Aneks 12. Ocena jakości badań bez randomizacji – skala NOS

Tab. 89. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie
		Yoshikawa 2025
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	-
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	-
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	-
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	-
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*
Suma		4/9

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, z wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 13. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 90. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 91. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2026 r.

EMA [ChPL Vyvgart]

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf

Identyfikowalność

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

Pacjenci z klasą V według klasyfikacji Miastenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie badano stosowania leczenia efgartigimodem alfa u pacjentów z klasą V MGFA (tj. z przełomem miastenicznym), zdefiniowaną jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia leczenia uznaną metodą terapii przełomu MG i efgartigimodem alfa oraz ich potencjalne interakcje.

Zakażenia

Efgartigimod alfa powoduje przemijające zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, dlatego ryzyko zakażeń może się zwiększyć. Najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi w badaniach klinicznych były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych. Podczas leczenia produktem leczniczym Vyvgart należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia.

Reakcje na wstrzyknięcie i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje na wstrzyknięcie, takie jak wysypka lub świąd. Nasilenie tych reakcji było łagodne do umiarkowanego. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym efgartigimodu alfa. Pierwsze podania produktu leczniczego Vyvgart należy przeprowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Pacjentów należy monitorować przez 30 minut po podaniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na wstrzyknięcie. W razie wystąpienia reakcji, w zależności od jej nasilenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. Dalsze wstrzyknięcia można ostrożnie podawać w zależności od oceny klinicznej. W razie podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Vyvgart i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych oraz nakazać im, aby niezwłocznie zgłosili się po profesjonalną pomoc medyczną w razie ich wystąpienia.

Szczepienia

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie tych szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa nie są znane. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa. Inne szczepionki można w razie potrzeby podać w dowolnym momencie leczenia efgartigimodem alfa.

Immunogenność

W badaniu ARGX-113-2001 z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 12/110 (11%) pacjentów z gMG. Przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 19/55 (35%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnie w porównaniu do 11/55 (20%) pacjentów leczonych postacią dożylną. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnie i u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie.

W badaniu ARGX-113-1802, występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 13/317 (4,1%) pacjentów z CIDP. Przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 20/317 (6,3%) pacjentów leczonych w otwartej części badania (etap A) i u 2/111 (1,8%) pacjentów leczonych w części kontrolowanej placebo (etap B). Przeciwciała neutralizujące wykryto u 1 (0,3%) pacjenta tylko w otwartej części badania (patrz punkt 5.1). Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na farmakokinetykę i farmakodynamikę, ze względu na małą częstość występowania przeciwciał neutralizujących.

Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 2,1 mg polisorbatu 80 w każdej strzykawce, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

FDA

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione na etykiecie preparatu Vyvgart® Hytrulo w ampułkostrzykawce

[dostęp online:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761304s005,s006lbl.pdf]

Infekcje

Należy opóźnić podanie leku u pacjentów z aktywną infekcją. Monitorować objawy zakażenia u pacjentów leczonych Vyvgart® Hytrulo**. W przypadku ciężkiej infekcji wdrożyć odpowiednie leczenie i rozważyć wstrzymanie podawania leku do czasu ustąpienia zakażenia.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki anafilaksji, niedociśnienia prowadzącego do omdlenia, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki i pokrzywki u pacjentów leczonych Vyvgart® Hytrulo lub dożylnym preparatem efgartigimodu alfa-fcab. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości personel medyczny powinien w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie postępowanie lub pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się po pomoc medyczną.

Reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją/wstrzyknięciem należy wdrożyć odpowiednie leczenie oraz rozważyć korzyści i ryzyko ponownego podania leku. W przypadku łagodnej do umiarkowanej reakcji związanej z infuzją/wstrzyknięciem można rozważyć ponowne podanie przy ścisłej obserwacji klinicznej, zastosowaniu wolniejszego tempa infuzji/wstrzyknięcia oraz premedykacji.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

U pacjentów z gMG i przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) leczonych Vyvgart® Hytrulo często (≥ 15%) występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

INTERAKCJE LEKÓW

Należy ściśle monitorować skuteczność leków wiążących się z noworodkowym receptorem Fc (FcRn). W przypadku konieczności długotrwałego stosowania takich leków należy rozważyć przerwanie terapii Vyvgart® Hytrulo i zastosowanie alternatywnego leczenia.

** Vyvgart® Hytrulo to nazwa handlowa podskórnej formulacji efgartigimodu alfa z dodatkiem hialuronidazy, zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych.

Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano 1 komunikat, który dotyczył formy podskórnej efgartigimodu alfa.

[dostęp online: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa efgartigomodu alfa, dane datowane na styczeń - marzec 2025. Dotyczą one ewentualnego występowania reakcji ciężkiego zaostrzenia przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej poliradikuloneuropatii.

Lareb

[dostęp online: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L04AL01&lang=nl&drug=VYVGART+%28EFGARTIGIMOD+ALFA%29>]

Układ krwionośny i limfatyczny: 37

Serce: 108

Wrodzone i genetyczne nieprawidłowości: 6

Ucho i układ przedsionkowy: 31

Układ hormonalny: 12

Oko: 225

Układ pokarmowy: 384

Miejsce podania i ogólny stan organizmu: 1115

Wątroba i drogi żółciowe: 15

Układ odpornościowy: 87

Zakażenia i choroby pasożytnicze: 761

Zatrucia i urazy: 506

Wyniki badań i testów: 293

Odżywianie i metabolizm: 82

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 417

Nowotwory: 95

Układ nerwowy: 836

Ciąża i okres okołoporodowy: 4

Predyspozycje do stosowania produktu: 33

Psychologiczne: 151

Nerki i układ moczowy: 96

Układ rozrodczy i piersi: 29

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 423

Skóra i tkanka podskórna: 222

Warunki socjalne: 84

Zabiegi chirurgiczne i medyczne: 347

Naczynia krwionośne: 138

MHRA

Brytyjska agencja MHRA opublikowała komunikat (klasy 4) dotyczący produktu Vyvgart 1000 mg (roztwór do wstrzykiwań), wskazując na nieprawidłową informację w ulotce dla pacjenta w zakresie miejsca podania podskórnego.

[dostęp online: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-4-medicines-notification-argenx-bv-vyvgart-1000-mg-solution-for-injection-el-24-a-slash-63>]

Personel medyczny powinien podawać produkt wyłącznie w okolicę brzucha. Informacja ta jest zawarta w zatwierdzonej ulotce dla pacjenta.

Personel medyczny przekazujący pacjentom serie przeznaczone do samodzielnego podawania powinien poinformować pacjentów, aby podawali lek wyłącznie w okolicę brzucha.

URPL, TGA

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów.

Aneks 15. Kwestionariusze oceny efektywności

Kwestionariusz MG-ADL

Formularz dotyczący oceny aktywności życia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Living*, MG-ADL) to 8-punktowa skala zgłaszana przez pacjentów, która mierzy objawy miastonii (MG) i stan funkcjonalny. Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 24 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan funkcjonalny, natomiast 24 - najgorszy [Muppidi 2022].

Szczegółowe kryteria oceny zgodnie z kwestionariuszem MG-ADL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 92. Kwestionariusz MG-ADL.

	0 = norma	1	2	3 = najsilniejsze
Rozmawianie	W normie	Od czasu do czasu bełkotanie lub mowa nosowa	Nieustanne bełkotanie lub mowa nosowa, ale można zrozumieć	Mowa trudna do zrozumienia
Żucie	W normie	Zmęczenie przy jedzeniu stałych pokarmów	Zmęczenie przy jedzeniu miękkich pokarmów	Zgłębnik żołądkowy
Polykanie	W normie	Rzadkie epizody dławienia	Częste dławienie wymagające zmiany diety	Zgłębnik żołądkowy
Oddychanie	W normie	Duszność z wysiłku	Duszność w spoczynku	Zależność od respiratora
Upośledzenie zdolności do mycia zębów lub czesania włosów	Brak	Dodatkowy wysiłek, ale nie są potrzebne okresy odpoczynku	Wymagane okresy odpoczynku	Brak możliwości wykonania jednej z tych czynności
Upośledzenie zdolności do podniesienia się z krzesła	Brak	Łagodne, czasem używa rąk	Umiarkowane, zawsze używa rąk	Ciężkie, wymaga pomocy
Podwójne widzenie	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie bez przerwy	Stałe
Opadanie powieki	Brak	Pojawia się, ale nie codziennie	Codziennie, ale nie bez przerwy	Stałe

Kwestionariusz QMG

Test QMG (ang. *The Quantitative Myasthenia Gravis Test*) to ustandaryzowany system ilościowej oceny siły opracowany specjalnie dla MG. Wyższe liczby są reprezentatywne dla poważniejszego upośledzenia (skala 0-39). Stosowana jest jako miara poprawy i pogorszenia stanu pacjenta. Ostatnie dane potwierdzają zastosowanie 2- lub 3-punktowej zmiany w QMG jako kryterium minimalnej klinicznie istotnej zmiany. W łagodnej (QMG 0-9) do umiarkowanej chorobie (QMG 10-16), 2-punktowa zmiana jest istotna klinicznie, a w ciężkiej MG (QMG >16) 3-punktowa zmiana jest istotna klinicznie [myasthenia.org].

Szczegółowe kryteria oceny zgodnie z kwestionariuszem QMG przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 93 Kwestionariusz QMG.

	0 = norma	1	2	3 = najsilniejsze
Podwójne widzenie na bocznym spojrzeniu w prawo lub w lewo (zakreślić jedno)	61 sek	11-60 sek	1-10 sek	Spontaniczne

	0 = norma	1	2	3 = najsilniejsze
Opadanie powiek (spojrzenie do góry)	61 sek	11-60 sek	1-10 sek	Spontaniczne
Mięśnie twarzy	Normalne	Kompletne, słabe, trochę oporu	Kompletne, bez oporu	Niekompletne
Półknięcie ½ szklanki wody	Normalne	Minimalny kaszel lub przeczyszczanie gardła	Ciężki kaszel/zadławienie lub niedomykalność nosa	Brak możliwości połknięcia (nie przeprowadzono testu)
Mowa po głośnym liczeniu od 1 do 50 (początek dyzartrii)	Brak przy #50	Dyzartria przy #30-49	Dyzartria przy #10-29	Dyzartria przy #9
Wyciąganie prawej ręki (90 st. na siedząco)	240 sek	90-239 sek	10-89 sek	0-9 sek
Wyciąganie lewej ręki (90 st. na siedząco)	240 sek	90-239 sek	10-89 sek	0-9 sek
Pojemność życiowa płuc (% przewidywanej)	≥80%	65-79%	50-64%	<50%
Chwyt prawą ręką (KgW) Mężczyzna Kobieta	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4
Chwyt lewą ręką (KgW) Mężczyzna Kobieta	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4
Podniesienie głowy (45 st., pozycja leżąca na plecach)	120 sek	30-119 sek	1-29 sek	0 sek
Wyciągnięcie prawej nogi (45 st. pozycja leżąca na plecach)	100 sek	31-99 sek	1-30 sek	0 sek
Wyciągnięcie lewej nogi (45 st. pozycja leżąca na plecach)	100 sek	31-99 sek	1-30 sek	0 sek
Całościowy wynik QMG	0-39			

KgW - kilogramo-wat; sek - sekunda.

Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r

Kwestionariusz MGQoL 15 jest badaniem mającym na celu ocenę aspektów życia związanych z myasthenia gravis. Istnieje odpowiednia korelacja między 15-pozycyjną skalą MG-QoL15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL oraz MG-MMT). MG-QoL 15 ma trafność konstrukcyjną w praktyce klinicznej i stanowi skuteczną i wartościową metodę oceny jakości życia pacjentów z MG. Jednak wielkość zmiany wymagana do wskazania poprawy lub pogorszenia jest zmienna i zależy od ciężkości choroby. MG-QoL 15 może zostać wypełniany samodzielnie przez pacjenta lub przeprowadzany przez lekarza, przeszkolony personel kliniczny albo koordynatora badania [myasthenia.org].

Wygląd kwestionariusza MG-QoL-15r przedstawiono poniżej w Tab. 94. Podczas jego wypełniania należy wskazać, na ile prawdziwe było każde twierdzenie (w ciągu ostatnich kilku tygodni).

Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana po wypełnieniu kwestionariusza, tym wyższa jakość życia pacjenta.

Tab. 94 Kwestionariusz MG-QoL-15r.

	Wcale	Trochę	Bardzo
	0	1	2
Jestem sfrustrowany moją MG.			
Mam problem z używaniem oczu.			

	Wcale	Trochę	Bardzo
	0	1	2
Mam problemy z jedzeniem z powodu MG.			
Ograniczyłem swoją aktywność społeczną z powodu mojej MG.			
Moja MG ogranicza moją zdolność do czerpania przyjemności z hobby i zabawy.			
Mam problemy z zaspokojeniem potrzeb mojej rodziny z powodu mojej MG.			
Muszę robić plany wokół mojej MG.			
MG negatywnie wpłynęła na moje umiejętności zawodowe i status pracy.			
Mam trudności z mówieniem z powodu MG.			
Mam problemy z jazdą samochodem z powodu MG.			
Jestem przygnębiony moją MG.			
Mam problemy z chodzeniem z powodu MG.			
Mam problemy z poruszaniem się po miejscach publicznych z powodu mojej MG.			
Czuję się przytłoczony moją MG.			
Mam problemy z zaspokojeniem moich osobistych potrzeb pielęgnacyjnych.			

*MG - miastonia (ang. *myasthenia gravis*).

Aneks 16. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich

Badanie ADAPT SC

Tab. 95. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod podskórny i efgartigimod dożylny (populacja AChR-Ab+) – wyniki z badania ADAPT SC.

Punkt końcowy	Punkt czasowy [tydzień]	EFG SC			EFG IV			MD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL*	4.	45	-5,30	2,82	46	-4,60	2,58	-0,70 (-1,81; 0,41)	0,2198
Zmiana wyniku w skali MG-ADL**	10.	45	-2,37	3,49	46	-2,17	3,26	-0,20 (-1,59; 1,19)	0,7781
Zmiana wyniku w skali QMG*	4.	45	-6,50	4,70	46	-5,40	3,59	-1,10 (-2,82; 0,62)	0,2135
Zmiana wyniku w skali QMG**	10.	45	-2,49	4,56	46	-2,69	4,07	0,20 (-1,58; 1,98)	0,8260

EFG SC - efgartigimod podskórny; EFG IV - efgartigimod dożylny; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantative Myasthenia Gravis*).

* Dane raportowane w publikacji Howard 2024. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego SE z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia ± SE) i pozostają z nimi spójne.

** Dane odczytane z wykresu publikacji Howard 2024 przy użyciu programu WebPlotDigitizer. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia ± 95% CI) i pozostają z nimi spójne.

Tab. 96. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 4. tygodniu – wyniki z badania ADAPT SC.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL/QMG	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
MG-ADL, ≥2*	40/43 (93,0%)	40/44 (90,9%)	1,33 (0,28; 6,34)	0,718	0,02 (-0,09; 0,14)	0,716	-
QMG, ≥3*	36/43 (83,7%)	31/42 (73,8%)	1,82 (0,63; 5,28)	0,267	0,10 (-0,07; 0,27)	0,261	-

Dane pochodzą z głównej publikacji do badania ADAPT-SC - Howard 2024.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

*klinicznie istotna poprawa

Populacja ITT obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy byli narażeni na IMP.

Badanie CHAMPION MG

Tab. 97. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej rawulizumab i placebo – wyniki z badania CHAMPION MG.

Punkt końcowy	Punkt czasowy [tydzień]	RAW			Placebo			MD (95% CI)	Wartość P
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	4.	84	-2,60	3,04	84	-1,49	3,02	-1,11 (-2,03; -0,19)	0,0186
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	10.	84	-2,78	3,30	86	-1,32	3,31	-1,46 (-2,45; -0,47)	0,0045
Zmiana wyniku w skali QMG	4.	79	-2,60	3,83	76	-0,81	3,56	-1,79 (-2,95; -0,63)	0,0030
Zmiana wyniku w skali QMG	10.	80	-2,72	3,92	77	-0,92	3,87	-1,80 (-3,02; -0,58)	0,0044

RAW - rawulizumab; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

Dane odczytane z wykresów w publikacji Vu 2022 przy użyciu programu WebPlotDigitizer. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia $\pm$ 95% CI) i pozostają z nimi spójne.

Badanie MycarinG

Tab. 98. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej rozanoliksyzumab i placebo – wyniki z badania MycarinG.

Punkt końcowy	Punkt czasowy [tydzień]	ROZ			Placebo			MD (95% CI)	Wartość P
		N	Średnia	SD/SE	N	Średnia	SD/SE		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	6.	60	-3,03	0,89*	59**	-1,1	0,87*	-1,94 (-3,06; -0,81)^	b.d.
Zmiana wyniku w skali MG-ADL^^	12.	40	-1,86	1,64	42	-0,82	1,81	-1,04 (-1,79; -0,29)	0,0080
Zmiana wyniku w skali QMG	6.	60	-6,14	1,27*	59**	-3,09	1,25*	-3,05 (-4,65; -1,44)^	b.d.

ROZ - rozanoliksyzumab; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); b.d. - brak danych.

* SE.

** Uwzględniono jednego pacjenta z udokumentowaną obecnością zarówno autoprzeciwciał przeciwko MuSK, jak i autoprzeciwciał przeciwko AChR.

^ Dane przedstawiono na podstawie wyników raportowanych w publikacji głównej oraz w publikacji Habib 2024, z uwzględnieniem 97,5% przedziałów ufności. Odstąpiono od prezentowania statystyk obliczonych samodzielnie, ponieważ proste wyliczenia na podstawie wartości LSM i odpowiadających im błędów standardowych nie uwzględniały struktury kowariancji zastosowanego modelu i wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic. Konserwatywnie przyjęto zatem wyniki porównań między grupami raportowane przez autorów badania, które wskazywały na istotną statystycznie przewagę rozanoliksyzumabu nad placebo.

^^ Dane odczytane z wykresu w publikacji Habib 2024 przy użyciu programu WebPlotDigitizer.

Tab. 99. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 6. tygodniu – wyniki z badania MycarinG.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL/QMG	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
MG-ADL, $\geq 2^*$	40/58 (69,0%)	19/57 (33,3%)	4,44 (2,03; 9,72)	0,0002	0,36 (0,19; 0,53)	<0,001	2,81 NNTB (1,90; 5,39) NNTB
QMG, $\geq 3^*$	30/58 (51,7%)	23/57 (40,4%)	1,58 (0,76; 3,31)	0,2222	0,11 (-0,07; 0,29)	0,218	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

* Dane raportowane w publikacji Habib 2024.

Badanie ADAPT

Tab. 100. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod dożylny i placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki z badania ADAPT.

Punkt końcowy	Punkt czasowy [tydzień]	EFG IV			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	4.	65	-4,58	3,14	64	-1,77	2,32	-2,81 (-3,76; -1,86)	0,0000
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	10.	65	-1,59	3,87	64	-1,00	2,96	-0,59 (-1,78; 0,60)	0,3321
Zmiana wyniku w skali QMG	4.	65	-6,22	5,24	64	-0,98	2,72	-5,24 (-6,68; -3,80)	0,0000
Zmiana wyniku w skali QMG	10.	65	-2,10	4,76	64	-0,82	3,28	-1,28 (-2,69; 0,13)	0,0772

EFG IV - efgartigimod dożylny; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

Dane odczytane z wykresu w publikacji Howard 2021 przy użyciu programu WebPlotDigitizer. Odchylenie standardowe nie zostało zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji, lecz zostało wyliczone na podstawie raportowanego SE z publikacji. Tym samym prezentowane wartości SD stanowią przeliczenie oryginalnych danych (średnia $\pm$ SE) i pozostają z nimi spójne.

Tab. 101. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 4. tygodniu – wyniki z badania ADAPT.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL/QMG	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
MG-ADL, $\geq 2^*$	51**/65 (78,5%)	31**/64 (48,4%)	3,88 (1,80; 8,36)	0,0005	0,30 (0,14; 0,46)	<0,001	3,33 NNTB (2,18; 7,03) NNTB
QMG, $\geq 3^*$	48**/65 (73,8%)	17**/64 (26,6%)	7,81 (3,57; 17,09)	<0,0001	0,47 (0,32; 0,62)	0,261	2,11 NNTB (1,60; 3,12) NNTB

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL/QMG	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

* dane raportowane w głównej publikacji do badania ADAPT - Howard 2021; ** wartości oszacowane na podstawie odsetka.

Badanie Howard 2019

Tab. 102. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod dożylny i placebo – wyniki z badania Howard 2019.

Punkt końcowy	Punkt czasowy [dzień]	EFG IV			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	29.	12	-4,10	2,64	11	-2,30	2,72	-1,80 (-3,99; 0,39)	0,1228
Zmiana wyniku w skali MG-ADL	64.	10	-3,40	3,27	12	-1,80	3,55	-1,60 (-4,45; 1,25)	0,2848
Zmiana wyniku w skali QMG	29.	12	-4,90	4,94	11	-1,40	3,72	-3,50 (-7,06; 0,06)	0,0673
Zmiana wyniku w skali QMG	64.	10	-4,50	6,42	10	-1,80	4,59	-2,70 (-7,59; 2,19)	0,2936

EFG IV - efgartigimod dożylny; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

Dane raportowane na *clinicaltrials*.

Tab. 103. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu – wyniki z badania Howard 2019.

Minimalna poprawa w całkowitym wyniku MG-ADL/QMG	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
MG-ADL, $\geq 2^*$	10**/12 (83,3%)	5**/12 (41,7%)	7,00 (1,04; 46,95)	0,0451	0,42 (0,07; 0,77)	0,020	2,40 NNTB (1,30; 14,93) NNTB

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

* dane raportowane w głównej publikacji do badania Howard 2019; ** wartości oszacowane na podstawie odsetka.

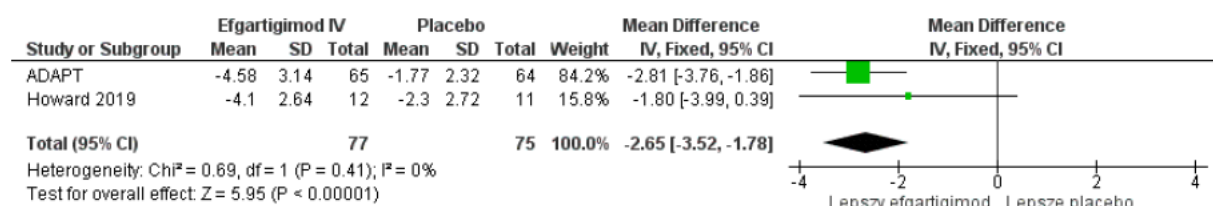
Wyniki z badań dla porównania efgartigimod alfa IV vs placebo – wyniki metaanalizy obu badań

Tab. 104. Wyniki raportowane w badaniach porównujących efgartigimod dożylny vs placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki metaanalizy zmienne ciągłe.

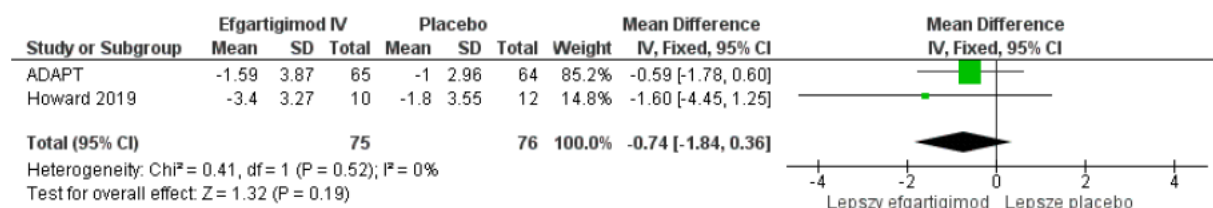
Badanie	EFG IV			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu								
ADAPT	65	-4,58	3,14	64	-1,77	2,32	-2,81 (-3,76; -1,86)	0,0000
Howard 2019	12	-4,10	2,64	11	-2,30	2,72	-1,80 (-3,99; 0,39)	0,1228
Wynik metaanalizy							-2,65 (-3,52, -1,78)	<0,00001
Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 10. tygodniu								
ADAPT	65	-1,59	3,87	64	-1,00	2,96	-0,59 (-1,78; 0,60)	0,3321
Howard 2019	10	-3,40	3,27	12	-1,80	3,55	-1,60 (-4,45; 1,25)	0,2848
Wynik metaanalizy							-0,74 (-1,84, 0,36)	0,19
Zmiana wyniku w skali QMG w 4. tygodniu								
ADAPT	65	-6,22	5,24	64	-0,98	2,72	-5,24 (-6,68; -3,80)	0,0000
Howard 2019	12	-4,90	4,94	11	-1,40	3,72	-3,50 (-7,06; 0,06)	0,0673
Wynik metaanalizy							-5,00 (-6,33, -3,66)	<0,00001
Zmiana wyniku w skali QMG w 10. tygodniu								
ADAPT	65	-2,10	4,76	64	-0,82	3,28	-1,28 (-2,69; 0,13)	0,0772
Howard 2019	10	-4,50	6,42	10	-1,80	4,59	-2,70 (-7,59; 2,19)	0,2936
Wynik metaanalizy							-1,39 (-2,74, -0,03)	0,04

EFG IV - efgartigimod dożylny; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastonia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastonia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

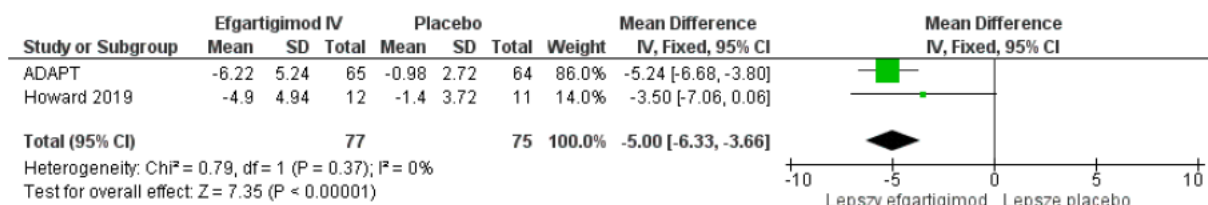
Rys. 21. Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.



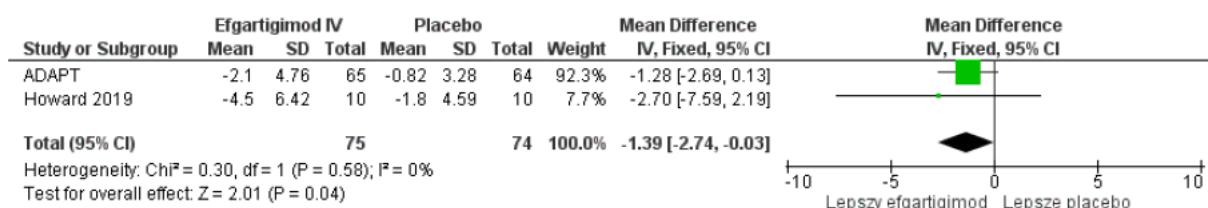
Rys. 22 Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 10. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.



Rys. 23. Zmiana wyniku w skali QMG w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.



Rys. 24. Zmiana wyniku w skali QMG w 10. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.

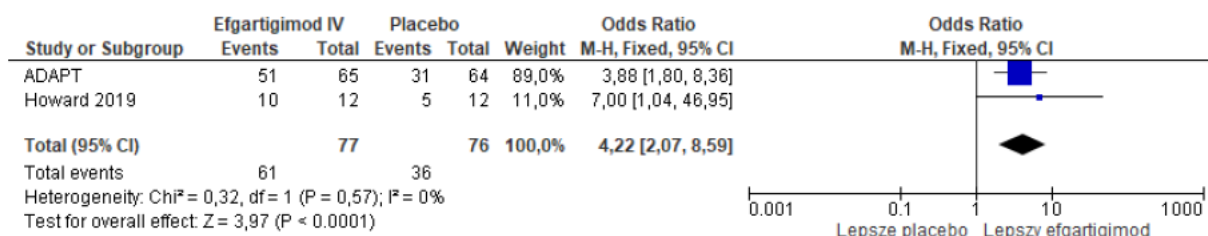


Tab. 105. Wyniki raportowane w badaniach porównujących efgartigimod dożylny vs placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki metaanalizy zmienne binarne.

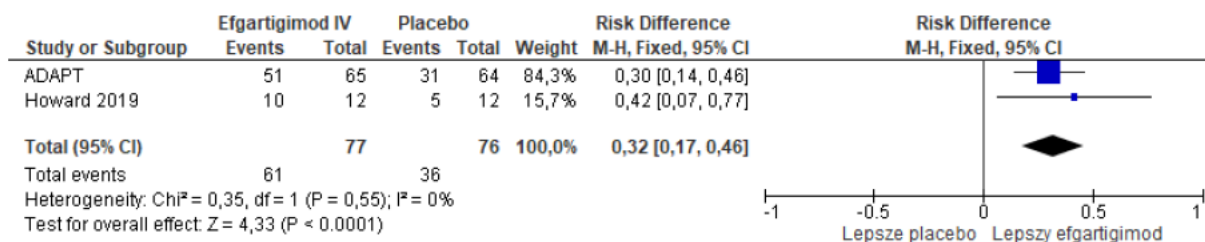
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu						
ADAPT	51**/65 (78,5%)	31**/64 (48,4%)	3,88 (1,80; 8,36)	0,0005	0,30 (0,14; 0,46)	<0,001
Howard 2019	10**/12 (83,3%)	5**/12 (41,7%)	7,00 (1,04; 46,95)	0,0451	0,42 (0,07; 0,77)	0,020
Wynik metaanalizy			4,22 (2,07; 8,59)	<0,01	0,32 (0,17; 0,46)	<0,01

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*), p - istotność statystyczna.

Rys. 25. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 26. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy dla RD.



Porównanie pośrednie rawulizumab vs efgartigimod alfa IV poprzez wspólny komparator placebo

Tab. 106. Rawulizumab vs efgartigimod dożylny - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	RAW vs placebo	EFG IV vs placebo	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 4	-1,11 (-2,03; -0,19)	-2,65 (-3,52; -1,78)	1,54 (0,27; 2,81)	0,0171
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 10	-1,46 (-2,45; -0,47)	-0,74 (-1,84; 0,36)	-0,72 (-2,20; 0,76)	0,3403
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 4	-1,79 (-2,95; -0,63)	-5,00 (-6,33; -3,66)	3,21 (1,44; 4,98)	0,0004
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 10	-1,80 (-3,02; -0,58)	-1,39 (-2,74; -0,03)	-0,41 (-2,23; 1,41)	0,6594

RAW - rawulizumab; EFG IV - efgartigimod dożylny; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

Porównanie pośrednie rozanoliksyzumab vs efgartigimod alfa IV poprzez wspólny komparator placebo

Tab. 107. Rozanoliksyzumab vs efgartigimod dożylny - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	ROZ vs placebo	EFG IV vs placebo	MD (95% CI)	p
	MD/OR/RD (95% CI)	MD/OR/RD (95% CI)		
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 4./6., MD	-1,94 (-3,06; -0,81)	-2,65 (-3,52; -1,78)	0,71 (-0,71; 2,13)	0,3278
zmiana wartości w skali MG-ADL, tydzień 10./12., MD	-1,04 (-1,79; -0,29)	-0,74 (-1,84; 0,36)	-0,30 (-1,63; 1,03)	0,6587
zmiana wartości w skali QMG, tydzień 4./6., MD	-3,05 (-4,65; -1,44)	-5,00 (-6,33; -3,66)	1,95 (-0,14; 4,04)	0,0671
odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL tydzień 4./6., OR	4,44 (2,03; 9,72)	4,22 (2,07; 8,59)	1,05 (0,37; 3,03)	0,9250
odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL tydzień 4./6., RD	0,36 (0,19; 0,53)	0,32 (0,17; 0,46)	0,04 (-0,18; 0,26)	0,7257
odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG tydzień 4./6., OR	1,58 (0,76; 3,31)	7,81 (3,57; 17,09)	0,20 (0,07; 0,59)	0,0036
odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG tydzień 4./6., RD	0,11 (-0,07; 0,29)	0,47 (0,32; 0,62)	-0,36 (-0,59; -0,13)	0,0026

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	ROZ vs placebo	EFG IV vs placebo	MD (95% CI)	p
	MD/OR/RD (95% CI)	MD/OR/RD (95% CI)		

ROZ - rozanoliksyzumab; EFG IV - efgartigimod dożylny; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); p - istotność statystyczna; MG-ADL - Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - Ilościowa Miastenia Gravis (ang. *Quantative Myasthenia Gravis*).

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających efgartigimod alfa podawany podskórnie/dożylnie.	23
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających rawulizumab.	24
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla badań oceniających rozanoliksyzumab.	25
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla efektywności praktycznej.	27
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA dla opracowań wtórnych.	29
Rys. 6. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w czasie.	52
Rys. 7. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin u uczestników AChR-Ab+.	53
Rys. 8. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL (populacja AChR-Ab+).	55
Rys. 9. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG (populacja AChR-Ab+).	56
Rys. 10. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w czasie (populacja AChR-Ab+) - badanie ADAPT-SC+.	72
Rys. 11. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin u uczestników AChR-Ab+ - badanie ADAPT-SC+.	73
Rys. 12. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL (populacja AChR-Ab+) - badanie ADAPT-SC+.	74
Rys. 13. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w czasie - badanie ADAPT-SC+.	75
Rys. 14. Średnia zmiana wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu każdego cyklu leczenia - badanie ADAPT-SC+.	75
Rys. 15. Minimalna ekspresja objawów w poszczególnych cyklach (łączny wynik MG-ADL 0 lub 1 w dowolnym momencie w trakcie cyklu) - badanie ADAPT-SC+.	77
Rys. 16. Klinicznie istotna poprawa w poszczególnych cyklach (spadek o ≥ 2 punkty w łącznym wyniku MG-ADL w 4. tygodniu) - badanie ADAPT-SC+.	77
Rys. 17. Średnia zmiana względem wartości wyjściowej w badaniu w skali MG-QoL15r w kolejnych cyklach - badanie ADAPT-SC+.	78
Rys. 18. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości wyjściowej - badanie ADAPT-SC+, dane z abstraktu Cortes 2024.	86
Rys. 19. Średnia zmiana całkowitego wyniku MG-QoL15r względem wartości wyjściowej badania - badanie ADAPT-SC+, dane z abstraktu Cortes 2024.	87
Rys. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - skuteczność eksperymentalna oceniana w populacji ITT-naive.	167
Rys. 21. Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.	186

Rys. 22 Zmiana wyniku w skali MG-ADL w 10. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.	186
Rys. 23. Zmiana wyniku w skali QMG w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.	187
Rys. 24. Zmiana wyniku w skali QMG w 10. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy.	187
Rys. 25. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy dla OR.	187
Rys. 26. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu - efgartigimod alfa IV vs placebo, wynik metaanalizy dla RD.	188

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV.	9
Tab. 2. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.	9
Tab. 3. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF) – efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	10
Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.	16
Tab. 7. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	17
Tab. 8. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	17
Tab. 9 Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	30
Tab. 10. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	32
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	42
Tab. 12. Charakterystyka populacji w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych [^]	46
Tab. 13. Horyzont czasowy badań.	47
Tab. 14. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu (populacja AChR-Ab+).	52
Tab. 15. Zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin u uczestników AChR-Ab+.	53
Tab. 16. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania.	54
Tab. 17. Zmiana wartości w skali QMG do 10. tygodnia badania.	55
Tab. 18. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+).	57
Tab. 19. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu.	57
Tab. 20. Odpowiedź w skali QMG (pacjenci AChR-Ab+).	58
Tab. 21. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu.	59
Tab. 22. Odsetek pacjentów AChR-Ab+, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów.	59
Tab. 23. Analiza bezpieczeństwa efgartigimod alfa SC vs efgartigimod alfa IV – wyniki z badania ADAPT-SC.	60
Tab. 24. Zmiana wartości w skali MG-ADL w 4. i 10. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.	64
Tab. 25. Zmiana wartości w skali QMG w 4. i 10. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.	64
Tab. 26. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania efgartigimodu alfa SC i rawulizumabu w badaniach ADAPT SC i CHAMPION MG.	65

Tab. 27. Zmiana wartości w skali MG-ADL w 4./6. i 10./12. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	67
Tab. 28. Zmiana wartości w skali QMG w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	67
Tab. 29. Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	68
Tab. 30. Odsetek uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4./6. tygodniu – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	68
Tab. 31. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania efgartigimodu alfa SC i rozanoliksyzumabu w badaniach ADAPT SC i MycarinG.	69
Tab. 32. Charakterystyka badania ADAPT-SC+.	71
Tab. 33. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu pierwszego cyklu leczenia w wybranych podgrupach pacjentów.	76
Tab. 34. Zmiany jakości życia w 1. cyklu - dane z clinicaltrials.gov.	78
Tab. 35. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z publikacji Howard 2024.	79
Tab. 36. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z plakatu Vu 2025.	80
Tab. 37. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane w rejestrze <i>clinicaltrials</i> (okres obserwacji: 3,5 roku).	81
Tab. 38. Inne zdarzenia niepożądane raportowane w rejestrze <i>clinicaltrials</i> (okres obserwacji: 3,5 roku).	83
Tab. 39. Wyjściowe dane demograficzne – dane raportowane w Cortes 2024.	85
Tab. 40. Zdarzenia niepożądane w badaniu ADAPT-SC+ – dane z plakatu Cortes 2024.	87
Tab. 41. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 14.07.2026) [EudraVigilance].	88
Tab. 42. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 14.07.2026) [VigiAccess].	90
Tab. 43. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.	92
Tab. 44. Wyniki z zakresu farmakodynamiki - zmiana całkowitego stężenia IgG oraz poziomu AChR-Ab.	96
Tab. 45. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości od wartości wyjściowych do 10. tygodnia w zakresie skal MG-ADL i QMG.	96
Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa SC względem efgartigimodu alfa IV w zakresie ocenianych punktów końcowych.	98
Tab. 47. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa - iloraz szans i różnica ryzyka dla efgartigimodu alfa SC względem efgartigimodu alfa IV w zakresie ocenianych punktów końcowych.	100
Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości w zakresie skal MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rawulizumab.	102
Tab. 49. Wyniki z zakresu skuteczności - zmiana wartości w zakresie skal MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	102
Tab. 50. Wyniki z zakresu skuteczności - poprawa wyniku w skali MG-ADL i QMG – porównanie pośrednie efgartigimod alfa SC vs rozanoliksyzumab.	102

Tab. 51. Różnice pomiędzy preparatem Vyvgart® do wstrzykiwań w fiolce i ampułkostrzykawce.	103
Tab. 52. Bioekwiwalencja efgartigimodu alfa PH20 SC: ampułkostrzykawka (PFS) vs fiolka + strzykawka (V+S) - badanie Hargraves 2025.	104
Tab. 53. Testowanie kryterium OIS.	107
Tab. 54. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	109
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 01.07.2026 - efgartigimod alfa.	114
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026 - efgartigimod alfa.	114
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 01.07.2026 - efgartigimod alfa.	115
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026 - rawulizumab.	115
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026 - rawulizumab.	116
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 02.07.2026 - rawulizumab.	116
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026 - rozanoliksyzumab.	117
Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 01.07.2026 - rozanoliksyzumab.	117
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 01.07.2026 - rozanoliksyzumab.	118
Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026.	118
Tab. 65. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 02.07.2026.	118
Tab. 66. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 02.07.2026.	119
Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 02.07.2026.	119
Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 02.07.2026.	120
Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 02.07.2026.	121
Tab. 70. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	122
Tab. 71. Prace włączone do przeglądu - efektywność praktyczna.	123
Tab. 72. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	123
Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające efgartigimod alfa podawany podskórnio/dożylnie.	124
Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające rawulizumab. ...	127
Tab. 75. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne oceniające rozanoliksyzumab.	128

Tab. 76. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	129
Tab. 77. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	135
Tab. 78. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2026 r.	137
Tab. 79. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2026 r.	138
Tab. 80. Kryteria włączenia i wykluczenia.	140
Tab. 81 Wyjściowe dane demograficzne pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy.	151
Tab. 82. Przyczyny nieukończenia badania.....	153
Tab. 83. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.	155
Tab. 84. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie klinicznej.	155
Tab. 85. Punkty końcowe uwzględnione w ramach porównania pośredniego.	157
Tab. 86. Metodyka badań.	159
Tab. 87. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....	162
Tab. 88 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	168
Tab. 89. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.	172
Tab. 90. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	173
Tab. 91. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.....	173
Tab. 92. Kwestionariusz MG-ADL.....	179
Tab. 93 Kwestionariusz QMG.	179
Tab. 94 Kwestionariusz MG-QoL-15r.	180
Tab. 95. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod podskórny i efgartigimod dożylny (populacja AChR-Ab+) – wyniki z badania ADAPT SC.	182
Tab. 96. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 4. tygodniu – wyniki z badania ADAPT SC.....	182
Tab. 97. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej rawulizumab i placebo – wyniki z badania CHAMPION MG.	183
Tab. 98. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej rozanoliksyzumab i placebo – wyniki z badania MycarinG.	183
Tab. 99. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 6. tygodniu – wyniki z badania MycarinG.	184
Tab. 100. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod dożylny i placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki z badania ADAPT.	184
Tab. 101. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG w 4. tygodniu – wyniki z badania ADAPT.....	184

Tab. 102. Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL i QMG w grupie przyjmującej efgartigimod dożylny i placebo – wyniki z badania Howard 2019.	185
Tab. 103. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu – wyniki z badania Howard 2019.	185
Tab. 104. Wyniki raportowane w badaniach porównujących efgartigimod dożylny vs placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki metaanalizy zmienne ciągłe.	186
Tab. 105. Wyniki raportowane w badaniach porównujących efgartigimod dożylny vs placebo (populacja AChR-Ab+) – wyniki metaanalizy zmienne binarne.	187
Tab. 106. Rawulizumab vs efgartigimod dożylny - porównanie pośrednie.	188
Tab. 107. Rozanoliksyzumab vs efgartigimod dożylny - porównanie pośrednie.	188

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Dostęp online: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-produktow-leczniczych/>, dostęp: 04.03.2025.
- APD Vyvgart** Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastenii. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2026.
- ChPL Vyvgart** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyvgart®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 04.03.2026.
- Cochrane Collaboration** Dostęp online: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10?utm_source=chatgpt.com#section-10-10-2, dostęp: 04.03.2026.
- EMA 2025** Vyvgart. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/vyvgart-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf, dostęp: 04.03.2026.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp online: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, dostęp: 03.03.2026.
- Hargraves 2025** Hargraves T, Allosery K, Borgions F, De Mynck C, Noukens J. Investigating the pharmacodynamics, injection speed, and usability of subcutaneous efgartigimod PH20 administration using a prefilled syringe. *Neurology*. 2025;104(7 Suppl 1).
- HAS 2025** Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3632389/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie, dostęp: 02.03.2026
- Howard 2024 (ADAPT-SC i ADAPT-SC+)** Howard JF Jr, Vu T, Li G, Korobko D, Smilowski M, Liu L, Gistelinck F, Steeland S, Noukens J, Van Hoorick B, Podhorna J, Borgions F, Li Y, Utsugisawa K, Wiendl H, De Bleecker JL, Mantegazza R; ADAPT-SC and ADAPT-SC+ Study Groups. Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics*. 2024 Sep;21(5):e00378.
- King 2024** King, A. and R. Govindarajan (2024). "Clinical Experience with Subcutaneous Efgartigimod for Acetylcholine Receptor-positive Generalized Myasthenia Gravis." *Neurology* 102(17).
- Muppidi 2022** Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*. 2022 Jun;65(6):630-639. doi: 10.1002/mus.27476. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34989427; PMCID: PMC9302997.
- myasthenia.org** Dostęp online: <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals>, dostęp: 03.03.2026.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Smith 2024** Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Adv Ther*. 2024 Dec;41(12):4628-4647.

VigiAccess

Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków VigiAccess. Dostęp online: <https://www.vigiaccess.org/>, dostęp: 03.03.2026.

Yoshikawa 2025

Yoshikawa M, Inoue Y, Tanaka K, Tsumura K, Hoshino Y, Shichijo C, Ide T, Suzuyama K, Iwasaki M, Eriguchi M, Yukitake M, Takashima H, Koike H. Real-World Experience with FcRn Inhibitors Efgartigimod and Rozanolixizumab in Myasthenia Gravis: Administration in Multiple Cycles and Transition from Intravenous to Subcutaneous Formulation. *Neurol Ther.* 2025 Jun;14(3):977-988.