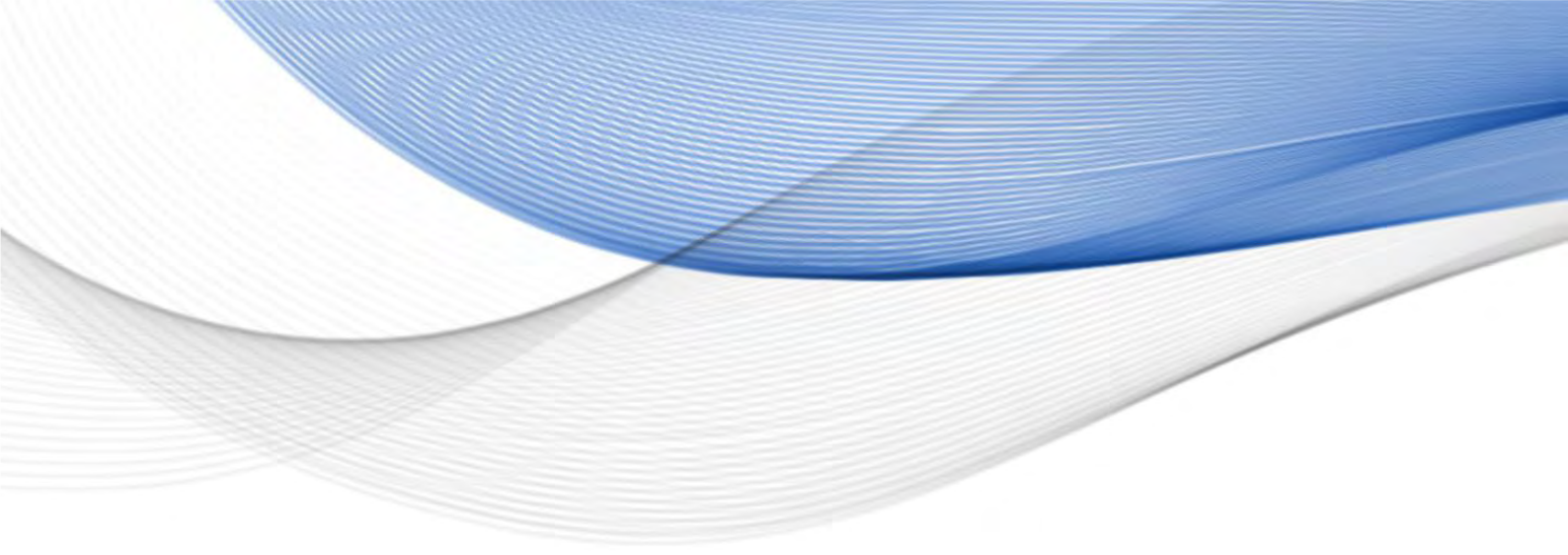




Vyvgart[®] (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, lipiec 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 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	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	11
2.3 Rozpoznawanie	12
2.4 Klasyfikacja	12
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne	15
2.8 Aktualne postępowanie medyczne	16
2.8.1 Leczenie objawowe	16
2.8.2 Leczenie immunosupresyjne	17
2.8.3 Leczenie immunomodulujące	19
2.8.4 Zabiegi chirurgiczne	19
2.8.5 Leczenie biologiczne	19
2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
2.10 Wybór populacji docelowej	37
3 Interwencja	39
3.1 Charakterystyka interwencji	39
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	40
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	40
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	40
3.1.4 Przeciwwskazania	42
3.1.5 Przedawkowanie	42
3.1.6 Działania niepożądane	43
3.1.7 Kompetencje personelu	44
3.2 Status refundacyjny w Polsce	44
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla efgartigimodu alfa	45
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla efgartigimodu alfa	46
3.5 Rekomendacje refundacyjne	47
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	47
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
4 Technologie opcjonalne	52
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	52

4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	56
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	59
4.3.1	Efgartigimod alfa - postać dożylna	59
4.3.2	Rawulizumab	63
4.3.3	Rozanoliksyzumab	69
5	Efekty zdrowotne	75
5.1	Skale używane do oceny miastennii i kwestionariusze oceny efektywności terapii	76
5.1.1	Kwestionariusz MG-ADL	76
5.1.2	Kwestionariusz QMG	77
5.1.3	Kwestionariusz MGC	77
5.1.4	Kwestionariusz jakości życia MG-QoL-15r	79
6	Rodzaj i jakość dowodów	80
7	Podsumowanie	81
	Aneks 1. Program lekowy	83
	Spis rysunków	87
	Spis tabel	88
	Bibliografia	90

Wykaz skrótów i akronimów

AChE	acetylocholinoesteraza (ang. <i>acetylcholinesterase</i>)
AChE-I	inhibitor acetylocholinoesterazy (ang. <i>acetylcholinesterase Inhibitor</i>)
AChR	receptor acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i>)
AChR-Ab	przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor antibodies</i>)
AHSCT	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASE	niepożądane skutki uboczne (ang. <i>adverse side effects</i>)
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
AZA	azatiopryna
b.d.	brak danych
CDA-AMC	Kandadyjska agencja HTA (ang./fr. <i>Canada's Drug Agency/l'Agence des médicaments du Canada</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSA	cyklosporyna A
EFG	<i>efgartigimod alfa</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOMG	miastenia gravis o wczesnym początku (ang. <i>early-onset Myasthenia Gravis</i>)
FcRn	receptor noworodkowy typu Fc (ang. <i>neonatal Fc receptor</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA (ger. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	uogólniona postać miastonii (ang. <i>generalized Myasthenia Gravis</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (fr. <i>Haute Autorite de Sante</i>)
HNS	<i>Hellenic Neurological Society</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IA	immunoadsorpcja
INFARMED	portugalski urząd ds. leków i produktów zdrowotnych -;
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IV	dożylny (ang. <i>intravenous</i>)
IVIG	immunoglobulina podawana dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
jMG	młodzieńcza postać miastonii (ang. <i>juvenile Myasthenia Gravis</i>)
LOMG	miastenia gravis o późnym początku (ang. <i>late-onset Myasthenia Gravis</i>)
LRP4	białko 4 związane z receptorem lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein receptor-related protein 4</i>)
MG	Miastenia Gravis

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>)
MG-QoL-15r	Zrewidowana 15-punktowa Skala jakości Życia w Miastonii Gravis (ang. <i>revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life Scale</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTX	metotreksat
MuSK-Ab	przeciwciała przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. <i>muscle-specific kinase antibodies</i>)
MuSK-MG	miastenia gravis związana z przeciwciałami przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. <i>Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for health and Care Excellence</i>)
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy (ang. <i>National Institute for Health Research</i>)
NSIST	niesteroidowe leczenie immunosupresyjne (ang. <i>non-steroidal immune-suppressive treatment</i>)
NT-rådet	Rada ds. Nowych Terapii, szwedzki organ ekspercki regionów wydający rekomendacje (szw. <i>Rådet för nya terapier</i>)
oMG	oczna postać miastonii (ang. <i>ocular Myasthenia Gravis</i>)
P	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PE	plazmafereza
PFS	ampułkostrzykawka (ang. <i>pre-filled syringe</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>).
QMG	Ilościowa Miastenia Gravis (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RNS	elektrostymulacyjna próba nużliwości (ang. <i>repetitive nerve stimulation</i>)
RSA	porozumienie dotyczące podziału ryzyka, (ang. <i>Risk Sharing Arrangement</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SC	podskórny (ang. <i>subcutaneous</i>)
SFEMG	elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. <i>single-fibre electromyography</i>)
SNS	portugalski publiczny system ochrony zdrowia (port. <i>Serviço Nacional de Saúde</i>)
SSN	Spanish Society of Neurology
TGA	Therapeutic Goods Administration

TK	tomografia komputerowa
TLV	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych i Świadczeń Farmaceutycznych (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce stosowanego w leczeniu 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. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0).

Problem zdrowotny

Miastenia gravis (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną należącą do grupy chorób nerwowo-mięśniowych. U większości pacjentów w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przeciwciała kierowane są przeciwko receptorom acetylocholiny (AChR-Ab). Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholiny (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Epidemiologia

Miastenia jest chorobą rzadką, zgodnie z definicją UE (częstość $<1/2000$). W Polsce zapadalność na miastenię wynosi 2,36/100 000 osób rocznie (częściej u kobiet: 2,54/100 000 vs. 2,16/100 000 u mężczyzn). Rozpowszechnienie choroby w populacji ogólnej oceniono na 22,65/100 000, wyższe u kobiet (27,3/100 000) niż u mężczyzn (17,69/100 000). Średni wiek zachorowania jest niższy u kobiet niż u mężczyzn (59,2 vs. 64,1 roku).

Metody leczenia

Aktualne leczenie gMG opiera się na czterech głównych strategiach terapeutycznych:

Leczenie objawowe

- Podstawowym postępowaniem w przypadku łagodnych objawów jest stosowanie inhibitorów cholinesterazy, które zwiększają stężenie acetylocholiny w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego.
- Leczenie to umożliwia czasową poprawę stanu klinicznego, jednak jego skuteczność jest ograniczona i najczęściej ma charakter przejściowy.

Leczenie immunosupresyjne

- W przypadku braku odpowiedzi na inhibitory cholinesterazy stosuje się leczenie immunosupresyjne.
- Najczęściej używane są glikokortykosteroidy (np. prednizon) oraz azatiopryna. W przypadku ich nieskuteczności mogą być stosowane inne leki immunosupresyjne, m.in. cyklofosfamid, cyklosporyna A, metotreksat, czy mykofenolan mofetylu.
- Kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne charakteryzują się istotnym ryzykiem działań niepożądanych, zależnych od dawki i czasu terapii (m.in. powikłania metaboliczne, hepatotoksyczność, mielotoksyczność, zwiększona podatność na zakażenia oraz ryzyko nowotworów).

Leczenie immunomodulujące

- Stosowane w szczególnych sytuacjach klinicznych: przełomie miastenicznym, w przygotowaniu do tymektomii lub jako terapia pomostowa.
- Obejmuje plazmaferezę oraz dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIG).

Leczenie biologiczne

Leczenie biologiczne gMG jest obecnie jednym z najdynamiczniej rozwijających się obszarów terapii tej choroby. Biologiczne leki celowane są stosowane u pacjentów z ciężką, uogólnioną postacią miastenii, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie.

W Polsce od kwietnia 2024 uruchomiony został program lekowy B.157, który obejmuje leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii. W ramach tego programu refundowane są następujące leki:

- efgartigimod alfa – postać dożylna;
- rytuksymab (w wytycznych dotyczących leczenia miastenii uogólnionej często klasyfikowany jako terapia immunosupresyjna);
- rawulizumab;
- rozanoliksyzumab.

Leczenie miastenii, szczególnie hospitalizacje i procedury specjalistyczne (plazmafereza, IVIG), generuje znaczne koszty systemu ochrony zdrowia. Nowoczesne leki biologiczne mają potencjał zmniejszenia kosztów powikłań, hospitalizacji oraz poprawy jakości życia pacjentów.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych w Polsce na dzień 1 lipca 2026 r. wymieniony jest efgartigimod alfa (Vyvgart®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej. Wnioskowana postać leku – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce nie jest refundowany.

Do potencjalnych korzyści wynikających z refundacji postaci podskórnej (ampułkostrzykawki) można zaliczyć:

- Łatwiejsze podanie – możliwość samodzielnego podawania leku przez pacjenta lub opiekuna, co ogranicza konieczność wizyt w ośrodku szpitalnym czy ambulatorium.
- Oszczędność czasu i zasobów – brak konieczności przygotowania infuzji i obecności personelu medycznego przez kilka godzin, co zmniejsza obciążenie systemu ochrony zdrowia.
- Większa wygoda dla pacjenta – krótszy czas podania (20-30 sekund zamiast 1-godzinnej infuzji), większa mobilność i komfort w codziennym życiu.
- Poprawa jakości życia – redukcja częstych hospitalizacji i związanych z nimi kosztów pośrednich (dojazdy, absencja w pracy, obciążenie opiekunów).
- Potencjalne zwiększenie adherencji – prostszy schemat leczenia zwiększa szanse na systematyczne przyjmowanie leku.
- Bezpieczeństwo – ograniczenie ryzyka powikłań związanych z dostępem dożylnym (np. infekcje wkłucia, powikłania naczyniowe).

Refundacja podskórnej postaci efgartigimodu alfa mogłaby zatem przełożyć się zarówno na korzyści kliniczne i jakościowe dla pacjentów, jak i na optymalizację wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Vyvgart® (efgartigimod alfa) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego;

- (C) komparatory, do których należą:
 - efgartigimod alfa (Vyvgart®) w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji dożylniej;
 - rawulizumab (Ultomiris®);
 - rozanoliksyzumab (Rystiggo®);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - wyniki z zakresu skuteczności klinicznej:
 - 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. *minimal symptom expression*);
 - parametry farmakodynamiczne:
 - zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej;
 - zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino;
 - wyniki z zakresu jakości życia;
 - zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne:
 - 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.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w ampułkostrzykawce. Wskazanie terapeutyczne dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania efgartigimodu alfa w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Miastenia gravis (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną należącą do grupy chorób nerwowo-mięśniowych. U większości pacjentów z MG (ok. 85%) w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przeciwciała pacjentów kierowane są przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab), a reszta pacjentów określana jest jako seronegatywna. U znacznej części tych pacjentów wykrywa się przeciwciała przeciwko mięśniowo-specyficznej kinazie tyrozynowej (MuSK-Ab, ang. *muscle specific tyrosine kinase*). Czynniki te prowadzą do zaburzenia przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, skutkiem czego jest osłabienie mięśni różnych części ciała, co ma bezpośredni wpływ na motorykę oczu, przetykanie, mowę oraz czynności oddechowe [Sobieszczuk 2021, Howard 2021, Stelmasiak-Kozłowska 2016].

Znaczna część pacjentów przed 50. rokiem życia ma przetrwałą grasicę, a u niektórych diagnozowany jest grasiczak. Jest to najprawdopodobniej spowodowane produkcją przeciwciał anty-AChR przez limfocyty grasicy i limfocyty obwodowe stymulowane przez komórki grasicy [Kostera-Pruszczyk 2013, Stelmasiak-Kozłowska 2016].

Jeżeli objawy ograniczają się do oczu, tj. opadających powiek (ptoza), nawracającego lub stałego podwójnego widzenia (diplopia), to mówi się o postaci ocznej miastenii. U większości pacjentów z miastenią pierwotnie ograniczoną do postaci ocznej, w ciągu 2 lat dochodzi do uogólnienia objawów, rozszerzających osłabienie mięśni na mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe [Kostera-Pruszczyk 2013]. Miastenia często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi i częściej dotyczy młodych kobiet. Przebiega z okresami zaostrzeń i poprawy objawów [Stelmasiak-Kozłowska 2016].

2.2 Etiologia i patogeneza

W miastenii dochodzi do degradacji AChR, w czym pośrednicze wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ok. 75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost, u ok. 10% - grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe [Szczeklik 2022].

Miastenia gravis jest chorobą wieloczynnikową i jej początek najprawdopodobniej związany jest z kombinacją czynników genetycznych i środowiskowych [Berrih-Aknin 2014]. Predyspozycje genetyczne powiązane są z regionem MHC klas I. i II., podjednostką AChR- α , łańcuchem ciężkim i łańcuchem lekkim IgG, Fc γ RII oraz genami TCR. Mimo postulatów, że infekcje mogą powodować inicjację większości chorób autoimmunologicznych poprzez uszkodzenie tkanek, ekspozycję autoantygenów i aktywację autoreaktywnych limfocytów T, rozpoznających homologiczne sekwencje drobnoustrojów za pomocą mimikry molekularnej, nie ma jednoznacznych dowodów na to, że infekcje bakteryjne mogą powodować przewlekłą

chorobę autoimmunologiczną. Jednak w surowicy pacjentów z miastenią wykryto przeciwciała reagujące krzyżowo z bakteriami i wirusem opryszczki pospolitej. W eksperymentalnej autoimmunologicznej miastonii przeciwciała przeciwko antygenowi wirusa opryszczki pospolitej reagują krzyżowo z AChR i są zdolne do indukowania miastonii. Neurofilament NF-M zawierający epitop podobny do AChR i obecny w miastonii związanej z grasiczakiem, jest rozpoznawany przez przeciwciała pacjentów z miastenią przeciwko podjednostce AChR- α , co sugeruje, że ten neurofilament może odgrywać ważną rolę w etiologii miastonii. U pacjentów z miastenią związaną z grasiczakiem obserwuje się wzrost liczby receptorów NF-M na limfocytach T [Romi 2005].

2.3 Rozpoznawanie

W celu rozpoznania miastonii wykonuje się dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a także szereg badań elektrofizjologicznych i immunologicznych. Zdiagnozowanie tej choroby jest trudne ze względu na okresowość i nasilenie objawów. Jedną z metod diagnostycznych jest ocena siły mięśni przed i bezpośrednio po wysiłku. Test wykonuje się przy użyciu 10 mg chlorku endofonium (dożylnie) lub 1 mg neostygminy (podskórnie). Lek podawany jest po wysiłku, np. powtarzaniu prostych ruchów takich jak wstawanie z krzesła czy trzymanie uniesionych rąk. Obserwacji podlega poprawa siły mięśniowej oraz redukcja spadku amplitudy odpowiedzi ruchowej podczas badania elektrofizjologicznego [Stelmasiak-Kozłowska 2016].

Badania elektrofizjologiczne takie jak elektrostymulacyjna próba nużliwości (RNS, ang. *repetitive nerve stimulation*) czy badanie elektromiograficzne pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) również służą rozpoznaniu miastonii. Badanie RNS polega na stymulacji nerwu bodźcem ponadmaksymalnym o różnej częstotliwości i odbiorze odpowiedzi ruchowej z mięśnia unerwionego przez ten nerw. W trakcie badania oceniana jest amplituda i pole kolejnych odpowiedzi, a miarą zaburzeń transmisji na linii nerw-mięsień jest spadek tych parametrów podczas stymulacji, czyli tzw. dekrement miasteniczny. Z kolei badanie SFEMG diagnozuje zaburzenia nerw-mięsień za pomocą specjalnej elektrody, rejestrującej zewnątrzkomórkowy potencjał pojedynczych włókien mięśniowych [Stelmasiak-Kozłowska 2016, Emeryk-Szajewska 2008].

2.4 Klasyfikacja

Klasyfikacja kliniczna MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) dzieli miastenię na 5 głównych klas i kilka podklas, przedstawionych w Tab. 1. Podział ten został opracowany w celu zidentyfikowania podgrup pacjentów o odmiennych cechach klinicznych czy nasileniu choroby, które mogą wskazywać na różne rokowania lub odpowiedzi na terapię [Trough 2012].

Tab. 1. Charakterystyka poszczególnych klas miastonii gravis.

Klasa	Charakterystyka
I	• osłabienie mięśni ocznych • możliwe osłabienie zaciskania powiek • siła wszystkich zdrowych mięśni jest prawidłowa
II	• niewielkie osłabienie mięśni innych niż oczne • możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych

Klasa	Charakterystyka
Ila	- osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu - możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
Ilb	- osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych - możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
III	- średniego stopnia osłabienia mięśni innych niż oczne - możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IIla	- osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu - możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
IIlb	- osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych - możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
IV	- znaczne osłabienie mięśni innych niż oczne, - możliwe równoczesne osłabienie mięśni ocznych
IVa	- osłabienie głównie mięśni kończyn lub osiowych lub obu - możliwe współistnienie osłabienia mięśni opuszkowych (mniejszego stopnia)
IVb	- osłabienie głównie mięśni opuszkowych lub oddechowych - możliwe współistnienie osłabienia mięśni kończyn lub osiowych lub obu (mniejszego stopnia)
V	konieczność intubacji połączonej z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem planowej intubacji po operacji

Wyróżnia się także klasyfikację miastennii gravis ze względu na podtypy [Trout 2012]:

- 1) MG o wczesnym początku (EOMG, ang. *early-onset MG*) – wiek zachorowania <50 lat, rozrost grasicy, głównie kobiety;
- 2) MG o późnym początku (LOMG, ang. *late-onset MG*) – wiek zachorowania >50 lat, zanik grasicy, głównie mężczyźni;
- 3) MG związana z grasiczakiem (10-15%);
- 4) MG związana z przeciwciałami anty-MuSK;
- 5) MG oczna (oMG, ang. *ocular MG*) – objawy dotyczące tylko mięśni zewnątrzgałkowych;
- 6) MG bez wykrywalnego AChR i przeciwciał przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (MuSK).

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Głównym objawem miastennii gravis jest osłabienie i męczliwość różnych zespołów mięśniowych. Jeżeli pierwsze objawy ograniczają się do oczu, tj. opadających powiek (ptoza), nawracającego lub stałego podwójnego widzenia (diplopia), to mówi się o postaci ocznej miastennii. Jednak u ponad połowy tych pacjentów w ciągu 2 lat dochodzi do uogólnienia objawów, rozszerzających się na mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe [Kostera-Pruszczyk 2013].

Objawy opuszkowe obejmują zaburzenia mowy, gryzienia i potykania, czemu towarzyszy wysoka męczliwość. Mowa staje się nosowa, a napięcie głosu może zmniejszać się wraz z mówieniem, czyli tzw. zacichanie głosu. Objawy osłabienia ustępują częściowo lub całkowicie po krótkim odpoczynku. Pacjentów z MG dotyka również dysfagia, co objawia się

trudnościami z gryzieniem i przetykaniem jedzenia. W zaawansowanych przypadkach choroby pacjenci mają problemy nie tylko z przyjmowaniem twardych pokarmów, ale nawet z połykaniem śliny [Kostera-Pruszczyk 2013].

Objawy kończynowe wiążą się z osłabieniem sobnych grup mięśni kończyn górnych i dolnych, co w najgorszych przypadkach uniemożliwia samodzielne poruszanie się. Z kolei osłabienie mięśni oddechowych powoduje duszność po wysiłku fizycznym, niewielką lub nasiloną, aż do ostrej niewydolności oddechowej (przełom miasteniczny). Objawy te często pociągają za sobą osłabienie mięśni osiowych – głównie karku, z opadaniem głowy [Kostera-Pruszczyk 2013].

Znaczący jest także związek miastenii z chorobami grasicy, gdyż u około 10-20% osób chorujących na miastenię występują również guzy grasicy, a 60-70% osób cierpi na grasicę przetrwałą. Jest to spowodowane najprawdopodobniej produkcją przeciwciał przeciwko AChR przez limfocyty grasicy i limfocyty obwodowe stymulowane przez komórki grasicy [Stelmasiak-Kozłowska 2016].

Miastenia jest chorobą zmienną, w której na natężenie objawów wpływa wiele czynników zewnętrznych, takich jak stres, infekcje, niektóre leki czy zaburzenia hormonalne. U części pacjentów dochodzi do samoistnej remisji w ciągu pierwszego roku choroby. Jest ona trwała lub tymczasowa, co uniemożliwia długookresowe planowanie terapii [Kostera-Pruszczyk 2013].

Naturalny przebieg MG wskazuje, że po upływie pierwszych dwóch lat u 57% chorych obserwuje się ogólną poprawę, a u 13% remisję. Mimo to ciężkie osłabienie mięśni może wiązać się z wysoką śmiertelnością. U 20% pacjentów stan kliniczny pozostaje bez zmian, a śmiertelność związana z chorobą wynosi 5-9%. Pogorszenie po pierwszych dwóch latach dotyczy jedynie 4% pacjentów, którzy przeżyli ten okres [Trough 2012]. Poprawa dostępności do skutecznego leczenia w II połowie XX wieku znacznie zredukowała śmiertelność z powodu miastenii i obecnie chorzy na miastenię w większości mogą prowadzić zwykły tryb życia, włączając w to pracę zawodową [Trough 2012, Stelmasiak-Kozłowska 2016]. Nie mniej w dalszym ciągu śmiertelność pacjentów z miastenią jest wyższa od tej obserwowanej w populacji ogólnej. W ogólnokrajowym badaniu pacjentów z AChR-Ab+ gMG w Danii ogólna śmiertelność u pacjentów z gMG w latach 1985-2005 była istotnie wyższa niż w populacji ogólnej (współczynnik śmiertelności [MRR]: 1,4 [95% CI: 1,2, 1,6]), szczególnie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania (MRR: 1,7 [95% CI 1,4; 2,0] [Hansen 2016]. Dodatkowo należy podkreślić, że część pacjentów, która słabo odpowiada na standardowe leczenie (patrz rozdział 2.8), często wymaga stosowania wysokich dawek leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów co może prowadzić do potencjalnych groźnych powikłań zdrowotnych, w tym takich, które mogą wpływać na zwiększone ryzyko zgonu.

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o publikację: *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study* [Sobieszczyk 2021]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na miastenię wyniosła 2,36/100 000 (95% CI: 2,2-2,51), przy czym dla kobiet wynosiła ona 2,54/100 000 (95% CI: 2,32-2,76), a dla mężczyzn 2,16/100 000 (95% CI: 1,95-2,37). Ponadto średni wiek zapadalności jest dla kobiet niższy niż dla mężczyzn

(59,17 lat vs. 64,12 lata) [Sobieszczuk 2021]. Miastenia, zgodnie z definicją przyjętą w UE (częstość występowania niższa niż 1/2000) należy do chorób rzadkich.

Rozpowszechnienie miastonii gravis wynosiło 22,65/100 000 (95% CI: 22,18-23,13) – 27,30/100 000 dla kobiet (95% CI: 26,56-28,03) oraz 17,69/100 000 dla mężczyzn (95% CI: 17,09-18,30). Podobnie jak w przypadku zapadalności, średni wiek pacjentów z miastenią był niższy dla kobiet niż dla mężczyzn (58,54 lat vs. 65,13 lata) [Sobieszczuk 2021].

Tab. 2. Miastenia gravis - zapadalność i chorobowość w roku 2018 w Polsce [Sobieszczuk 2021].

	Kobiety			Mężczyźni			Suma
	Populacja	Przypadki	Zakres (95% CI)	Populacja	Przypadki	Zakres (95% CI)	Zakres (95% CI)
Epidemiologia							
Zapadalność	19 825 216	504	2,54 (2,32-2,76)	18 580 830	401	2,16 (1,95-2,37)	2,36 (2,2-2,51)
Chorobowość	19 825 216	5 414	27,30 (26,56-28,03)	18 580 830	3 288	17,69 (17,09-18,30)	22,65 (22,18-23,13)

CI - przedział ufności (ang. *Confidence interval*)

2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne

Pomimo obecnego leczenia, wielu pacjentów z gMG cierpi z powodu znacznego obciążenia chorobą, w tym objawów fizycznych i psychicznych, które negatywnie wpływają na ich codzienne funkcjonowanie i HRQoL [Cutter 2019, Twork 2010]. Osłabienie mięśni, którego doświadczają pacjenci z gMG, poważnie wpływa na ich codzienne funkcjonowanie, co może prowadzić do trudności w polykaniu, widzeniu, mowie, oddychaniu i poruszaniu się, a także skrajnego zmęczenia [Grob 2008]. Do 20% pacjentów z gMG doświadcza przełomu miastenicznego, który wpływa na mięśnie kontrolujące oddychanie i skutkuje zagrożającymi życiu zaburzeniami oddychania [Grob 2008]. GMG ma głęboko negatywny wpływ na HRQoL pacjentów z powodu wyniszczających upośledzeń fizycznych spowodowanych osłabieniem mięśni, złe samopoczucie psychiczne, w tym znaczna depresja i stany lękowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne oraz skutki uboczne leczenia, głównie z powodu długotrwałego stosowania terapii immunosupresyjnych [Twork 2010, Boldingh 2015].

Mimo że nie gMG jest chorobą nieuleczalną to pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną (tj. doświadczają minimalnych objawów) mają HRQoL porównywalną do zdrowych osób [Boldingh 2015]. Niemniej obecne opcje leczenia nie są w pełni zadowalające dla wielu pacjentów, są często stosowane poza wskazaniami i niosą ze sobą ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych [Lehnerer 2021]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród niemieckich pacjentów z MG tylko 8% pacjentów było w remisji klinicznej, a 25% w remisji farmakologicznej, ponad 20% w ogóle nie odniosło korzyści z leczenia, a 48% doświadczyło działań niepożądanych związanych z leczeniem, w wyniku czego 37% przerwało terapię [Lehnerer 2021].

Mimo leczenia część pacjentów nadal doświadcza wyniszczających objawów, które w sposób istotny wpływają na ich codzienne funkcjonowanie [Twork 2010, Cutter 2019]. Początkowe leczenie gMG obejmujące monoterapię AChEi u wielu pacjentów nie powoduje

wystarczającej odpowiedzi na leczenie stąd większość pacjentów wymaga terapii glikokortykosteroidami i NSIST [Sanders 2016, Mehndiratta 2014]. Immunosupresja z kolei często prowadzi do zdarzeń niepożądanych i niewystarczającego złagodzenia objawów. Długotrwałe stosowanie immunosupresji naraża pacjentów na poważne zdarzenia niepożądane, które mogą obejmować toksyczność dla wątroby i szpiku kostnego, nowotwory złośliwe i zwiększone ryzyko zakażenia [Sanders 2016, MGFA 2021].

Niezaspokojona potrzeba medyczna dotyczy również zapewnienia pacjentom szerszego dostępu do nowoczesnych terapii celowanych w ramach obowiązującego programu lekowego. W Polsce od kwietnia 2024 r. funkcjonuje program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii”, w ramach którego refundowane są wybrane terapie biologiczne, w tym efgartigimod alfa w postaci dożylniej. Jednak postać podskórna efgartigimodu alfa pozostaje nier refundowana, mimo że odpowiada na istotne potrzeby praktyczne pacjentów wymagających przewlekłego leczenia.

Z perspektywy chorego oraz organizacji opieki zdrowotnej istotne znaczenie ma nie tylko skuteczność leczenia, ale również sposób jego podawania. Postać podskórna może stanowić odpowiedź na potrzeby pacjentów, dla których długotrwałe leczenie dożylne wiąże się z dodatkowym obciążeniem organizacyjnym i czasowym. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, po odpowiednim przeszkoleniu kolejne podania mogą odbywać się w warunkach domowych przez pacjenta lub opiekuna, a samo wstrzyknięcie trwa około 20-30 sekund. W porównaniu z podaniem dożylnym może to oznaczać większą wygodę terapii, mniejsze obciążenie ośrodków realizujących program lekowy oraz ograniczenie niedogodności związanych z koniecznością regularnych wizyt w placówce medycznej.

Tym samym niezaspokojona potrzeba medyczna w gMG obejmuje obecnie zarówno potrzebę stosowania terapii skutecznych, dobrze tolerowanych i ukierunkowanych na mechanizm choroby, jak i potrzebę poprawy dostępności leczenia w formach bardziej dogodnych dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia. W szczególności dotyczy to chorych, którzy mimo stosowania standardowej terapii pozostają objawowi, źle tolerują leczenie immunosupresyjne lub wymagają rozwiązań terapeutycznych lepiej odpowiadających długoterminowemu, przewlekłemu charakterowi choroby.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

2.8.1 Leczenie objawowe

Terapię celowaną w miastenie zazwyczaj rozpoczyna się od leczenia objawowego, preparatami będącymi inhibitorami acetylocholinoesterazy. W Polsce dostępny jest jeden taki preparat: Mestinon® (bromek pirydostygminy) w postaci tabletek działających przez 3-4h od przyjęcia. W przypadku braku zadowalających efektów leczenia maksymalną dawką lub gdy objawy cholinergiczne nie pozwalają na kontynuację leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy, zaleca się podjęcie leczenia immunosupresyjnego [Kostera-Pruszczyk 2013].

2.8.2 Leczenie immunosupresyjne

Terapia immunosupresyjna w przypadku leczenia miastenii trwa przez co najmniej 6 miesięcy do zazwyczaj 1-2 lat. Jednak przy ciężkim przebiegu choroby może trwać ona całe życie pacjenta. Najczęściej stosowanymi immunosupresantami są:

- glikokortykosteroidy – leki pierwszego wyboru w leczeniu immunosupresyjnym, gdy leczenie objawowe okazało się nieskuteczne lub u pacjentów z nasilającymi się objawami opuszkowymi bądź kończynowymi; także u pacjentów przygotowujących się do tymektomii lub u pacjentów po tymektomii która nie przyniosła poprawy; najczęściej stosowany jest prednizon;
- azatiopryna – zalecana pacjentom nie mogącym stosować glikokortykosteroidów z różnych powodów zdrowotnych, ale też podawana jest łącznie z nimi, kiedy nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli objawów poprzez monoterapię glikokortykosteroidami lub aby zredukować wysokie ich dawki;
- cyklofosfamid – stosowany u pacjentów z miastenią o ciężkim przebiegu;
- metotreksat i mykofenolan mofetylu – rzadko stosowane leki [Kostera-Pruszczyk 2013].

2.8.2.1 Steroidooporność w miastenii

Istnieje grupa pacjentów z miastenią, którzy mają słabą odpowiedź kliniczną. Dwa duże badania przekrojowe wykazały, że istniała grupa pacjentów, którzy nie osiągnęli minimalnego statusu manifestacji objawów choroby (MMS, ang. *Minimal manifestation state*), pomimo wysokich dawek prednizonu [Kaminski 2022]. Jak dotąd nie poznano cech predykcyjnych steroidooporności u pacjentów [Imai 2015].

Oporność na leczenie może wynikać z trzech szerokich i potencjalnie nakładających się powodów:

- brak wpływu glikokortykosteroidów na podstawowe mechanizmy choroby;
- nadmierna podatność na działania niepożądane kortykosteroidów, które upośledzają zdolność do osiągania dawek terapeutycznych;
- zmienność fenotypowa wśród pacjentów, która ogranicza odpowiedź biologiczną na kortykosteroidy.

Grupę pacjentów ze steroidoopornością stanowi 20-30% pacjentów z miastenią [Kaminski 2022].

2.8.2.2 Powikłania steroidoterapii przewlekłej

Miastenia jest zwykle chorobą przewlekłą przez co skutki uboczne ekspozycji na długotrwałe stosowanie steroidów lub innych leków immunosupresyjnych mogą dramatycznie wpłynąć na długość lub jakość życia [Alhaidar 2022].

Stosowanie przewlekłej kortykosteroidoterapii charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, w tym przede wszystkim metabolicznych działań ubocznych. Powikłania przewlekłego stosowania steroidów zależą od dawki oraz czasu leczenia, co w przypadku

miastennii stanowi poważny problem terapeutyczny. Z powodu niekorzystnego profilu działań niepożądanych steroidoterapię często stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym umożliwiającym redukcję dawek steroidów [Baranowski 2019].

Według publikacji dotyczącej powikłań przewlekłej kortykosteroidoterapii wymienionych jest szereg skutków ubocznych tej terapii (powikłań). Nadmiar steroidów wywołuje hiperkortyzolemię i zespół Cushinga. Glikokortykosteroidy (GKS) zmniejszają zużycie glukozy w tkankach, nasilają glukoneogenezę, co prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi, tj. hiperglikemii. Wstrzymują syntezę białek w organizmie, a nasilają ich rozkład. Pod wpływem glikokortykosteroidów rozbiciu ulegają białkowe kompleksy immunologiczne, co jest przyczyną ich działania immunosupresyjnego. GKS zmniejszają wchłanianie wapnia z jelit, a nasilają jego wydalanie z moczem, co może powodować zaburzenia w układzie kostnym takie jak osteoporoza czy złamania patologiczne. Przebudowują również tkankę tłuszczową, powodując charakterystyczne przemieszczenie się jej depozytów, co może skutkować m. in. występowaniem bawolego karku, otyłości brzusznej, chudych kończyn, nazywanych też otyłością typu Cushinga. W większych stężeniach GKS wywołują zaburzenia elektrolitowe – zatrzymanie w organizmie wody i jonów sodu prowadzące do obrzęków i wzrostu ciśnienia tętniczego. Długotrwałe podawanie może doprowadzić do zaniku tkanki limfatycznej, osłabiania działania węzłów chłonnych i zmniejszenia liczby limfocytów, a w rezultacie do wyraźnego spadku odporności organizmu. Długotrwała terapia kortykosteroidami może doprowadzić do zaniku nadnerczy, który może utrzymywać się przez lata po wstrzymaniu podawania leku. Nagłe odstawienie kortykosteroidów może doprowadzić do ostrej niewydolności nadnerczy, spadku ciśnienia, czy nawet śmierci. Poprzez silne działanie immunosupresyjne osłabiona zostaje naturalna odporność organizmu co sprawia, że pacjent jest bardziej podatny na wszelkiego typu infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. W okresie stosowania GKS zdarzają się zaburzenia funkcji powiązanych z hormonami płciowymi oraz zaburzenia miesiączkowania. Częste są również zmiany neurologiczno-psychiatryczne, tj. euforia, drażliwość, bezsenność, koszmary, napady szału, depresja, myśli samobójcze, skłonność do poirytowania i agresji oraz reakcje psychotyczne. Pod wpływem stosowanych kortykosteroidów mogą pojawić się także bóle mięśniowe, zaburzenia lipidowe prowadzące do otyłości, a także jaskra [Skrobich 2017, Janiec 2006].

Z powikłań stosowania przewlekłej steroidoterapii u pacjentów z miastenią szczególnie niepożądana jest miopatia posterydowa (katabolizm mięśni skutkujących nasileniem już obecnych niedowładów) [Baranowski 2019].

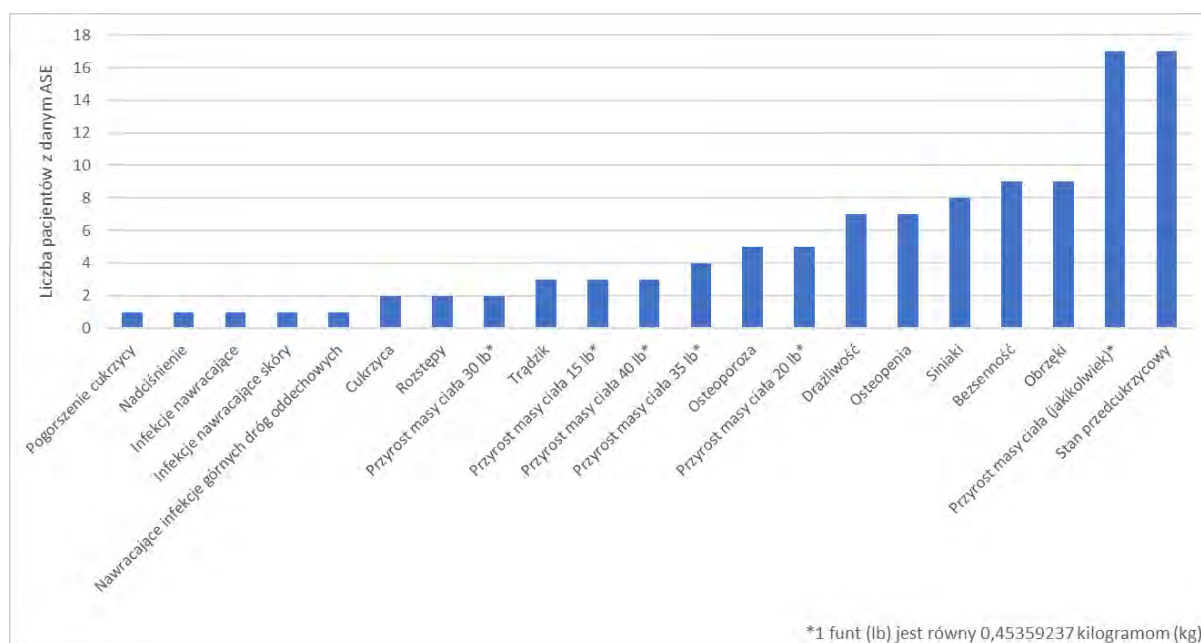
Jako najczęściej występujące działania niepożądane leczenia kortykosteroidami wymieniane w publikacji dotyczącej leczenia miastennii są: zwiększenie masy ciała, zaburzenia miesiączkowania (występujące u 25% pacjentów); osteoporoza (występująca u 20% pacjentów); zespół Cushinga (występujący u 15% pacjentów) oraz infekcje, półpasiec, nadciśnienie tętnicze (występujące u 10% pacjentów). Rzadziej występującymi działaniami niepożądanymi są złamania kości, owrzodzenie żołądka, zaburzenia psychiczne (dotyczące 3% pacjentów i zaćma (dotyczące 1% pacjentów) [Strugańska-Cynowska 2006].

Według danych retrospektywnego badania dotyczącego niepożądanych skutków ubocznych (ASE, ang. *Adverse side effects*) zgłaszanych jako związane z leczeniem kortykosteroidami u 39 pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy byli leczeni doustnymi kortykosteroidami przez ponad 1 rok, mediana liczby ASE wyniosła 2 na pacjenta. Najczęściej występującymi

ASE były stan przedcukrzycowy oraz przyrost masy ciała (występujące u 43,6% pacjentów). Do innych często występującymi ASE zaliczały się: obrzęki, bezsenność, siniaki, osteopenia, drażliwość oraz osteoporoza [Johnson 2021]. Wyniki badania retrospektywnego pokrywają się w dużym stopniu z wyżej przytoczonymi danymi literaturowymi.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych ASE przedstawiono na poniższym wykresie (patrz Rys. 1)

Rys. 1. Liczba pacjentów z danymi ASE z badania Johnson 2021.



2.8.3 Leczenie immunomodulujące

U chorych na miastenię stosuje się także leczenie immunomodulujące, w którym wyróżnia się plazmaferezę oraz podawane dożylnie preparaty immunoglobuliny ludzkiej (IVIG). Wskazaniem do rozpoczęcia tego typu leczenia jest: przełom miasteniczny, przygotowanie do tymektomii pacjentów ze znacznym nasileniem objawów opuszkowych bądź terapia pomostowa poprzedzająca stosowanie immunosupresantów [Kostera-Pruszczyk 2013].

2.8.4 Zabiegi chirurgiczne

Do zabiegów chirurgicznych wyróżnianych w leczeniu miastennii zalicza się tymomektomię (usunięcie grasiczaka) oraz tymektomię (usunięcie grasicy). Tymektomia zalecana jest u pacjentów z uogólnioną miastenią o wczesnym początku [Kostera-Pruszczyk 2013].

2.8.5 Leczenie biologiczne

Leczenie biologiczne w miastennii jest obecnie jednym z najdynamiczniej rozwijających się obszarów terapii tej choroby. Biologiczne leki celowane są stosowane u pacjentów z ciężką, uogólnioną postacią miastennii, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie (inhibitory acetylocholinoesterazy, klasyczne leki immunosupresyjne, sterydy).

Najważniejsze leki biologiczne stosowane w gMG [Gerischer 2025] – poniżej wymieniono głównie substancje zarejestrowane w leczeniu miastonii:

- **Modulatory receptora FcRn (*neonatal Fc receptor*):**
 - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) [neurocor.pl]:
 - Fragment przeciwciała IgG1, który wiąże się z receptorem FcRn, przyspieszając degradację patogennych przeciwciał IgG.
 - Powoduje szybki spadek stężenia autoprzeciwciał IgG odpowiedzialnych za objawy miastonii.
 - Dostępna postać dożylna (refundowana w Polsce od kwietnia 2024 r.) i podskórna (ampułkostrzykawka – jeszcze nierefundowana).
 - Charakteryzuje się dobrą tolerancją i możliwością stosowania w schemacie okresowym.
 - Rozanoliksyzumab (Rystiggo®):
 - Rozanoliksyzumab to przeciwciało monoklonalne, które również oddziałuje na receptor FcRn, zmniejszając poziom patogennych przeciwciał IgG.
 - Jest stosowany u pacjentów z miastenią z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (anti-AChR) lub białku MuSK.
 - Rozanoliksyzumab jest refundowany w Polsce od 1 lipca 2026 roku w ramach programu lekowego B.157.
- **Inhibitory dopełniacza (C5)**
 - Ekulizumab (Soliris®):
 - Przeciwciało monoklonalne wiążące składnik C5 dopełniacza, blokuje aktywację kaskady dopełniacza.
 - Zarejestrowany w UE do leczenia dorosłych pacjentów z gMG z dodatkimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR+).
 - Wysoka skuteczność, ale bardzo kosztowna terapia, wymaga profilaktycznego szczepienia przeciw meningokokom.
 - Aktualnie substancja nie jest refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
 - Rawulizumab (Ultomiris®):
 - Przeciwciało o podobnym mechanizmie jak ekulizumab, ale o wydłużonym czasie działania (podawane co 8 tygodni zamiast co 2 tygodnie).
 - Zarejestrowany w UE do leczenia gMG AChR+.
 - Ułatwia leczenie dzięki mniejszej częstotliwości podawania.

- Rawulizumab jest refundowany w Polsce od 1 stycznia 2025 roku w ramach programu lekowego B.157.
- Zilukoplan (Zilbrysq®):
 - Nowoczesny lek biologiczny stosowany w leczeniu uogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatkimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
 - Działa poprzez inhibicję składnika C5 układu dopełniacza, co prowadzi do zmniejszenia aktywacji dopełniacza i poprawy funkcji mięśniowych.
 - Aktualnie Zilbrysq® nie jest refundowany w Polsce, jednak w 2026 r. przeszedł pełną ocenę HTA i uzyskał pozytywną warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT w ramach programu lekowego B.157.
- **Terapie anty-CD20**
 - Rytuksymab
 - Przeciwciało monoklonalne przeciwko CD20 na limfocytach B.
 - Stosowane off-label u pacjentów z gMG, szczególnie w miastonii.
 - Wytyczne dotyczące leczenia miastonii uogólnionej często klasyfikują rytuksymab jako terapię immunosupresyjną [Gilhus 2024]. Na przykład Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r., wskazuje, że rytuksymab jest zalecany jako wczesna opcja leczenia u pacjentów z oporną na leczenie miastenią uogólnioną, szczególnie u tych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie immunosupresyjne. W związku z tym, mimo że rytuksymab jest lekiem biologicznym, w kontekście leczenia miastonii uogólnionej często jest klasyfikowany jako terapia immunosupresyjna.

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.06.2026 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, ograniczone do tych najbardziej aktualnych, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat:

- Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r. (ang. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020 Update*), stanowiący aktualizację wytycznych z 2016 r. [Sanders 2016], *International MG Working Group* (IMGWG) [Narayanaswami 2020];
- Konsensus Polskich Ekspertów 2023 - raport *Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce* [Raport Miastenia 2023];
- Wytyczne *The Association of British Neurologists* (ABN), stanowiące aktualizacje wytycznych z 2025 roku [ABN 2025];

- Wytyczne opracowane przez ekspertów z Belgii [Bleecker 2024];
- Wytyczne opracowane przez ekspertów z Krajów Nordyckich - Danię, Norwegię, Szwecję, Finlandię i Islandię [Gilhus 2024];
- Wytyczne *German Neurological Society* [GNS 2024];
- Wytyczne *National Organization for Rare Disorders* [NORD 2024].
- Wytyczne *Spanish Society of Neurology* [SSN 2025];
- Wytyczne *Hellenic Neurological Society* [HNS 2025];
- Wytyczne *Portuguese Society for the Study of Neuromuscular Disease* [Cruz 2026];
- Wytyczne opracowane przez ekspertów z Włoch [Fionda 2026].

W Tab. 3 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020 (aktualizacja wytycznych z 2016 r.)	<i>Aktualizacja wytycznych oparta na konsensusie z 2016 r. Opracowano nowe zalecenia dotyczące stosowania rytuksymabu, ekulizumabu i metotreksatu oraz zaktualizowano poprzednie zalecenia dotyczące tymektomii.</i> Rytuksymab 1. Rytuksymab powinien być rozważany jako wczesna opcja terapeutyczna u pacjentów z miastenią z obecnością przeciwciał przeciwko MuSK (MuSK-Ab+), którzy nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na początkową immunoterapię (mediana 9, zakres: 4-9). 2. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastonii z przeciwciałami AChR (AChR-Ab+) pozostaje niepewna. Może być jednak rozważony jako opcja terapeutyczna, jeśli pacjent nie odpowiada na inne leki immunosupresyjne lub ich nie toleruje. (mediana 8, zakres: 4-9). Metotreksat 1. Metotreksat może być rozważany jako lek ograniczający glikokortykosteroidy u pacjentów z uogólnioną miastenią gravis, u których inne leki tego typu okazały się nieskuteczne lub nietolerowane (mediana 9, zakres: 5-9). Ekulizumab 1. Ekulizumab powinien być rozważany w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie uogólnionej miastonii gravis z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+) (mediana 9, zakres 2-9). 2. Rola ekulizumabu w leczeniu MG prawdopodobnie będzie się zmieniać w czasie. Do czasu uzyskania dalszych danych umożliwiających porównanie kosztów i skuteczności względem innych terapii, ekulizumab powinien być rozważany dopiero po niepowodzeniu innych metod immunoterapii (mediana 9, zakres 5-9).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przestrzegać zaleceń Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) lub innych lokalnych wytycznych w zakresie szczepienia przeciwko meningokokom (mediana 9, zakres 8-9). Tymektomia 1. U pacjentów z uogólnioną miastenią (MG) bez grasiczaka, dodatnich na przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR-Ab+), w wieku 18-50 lat, tymektomia powinna być rozważona na wczesnym etapie choroby, aby poprawić wyniki kliniczne oraz zminimalizować zapotrzebowanie na immunoterapię i konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (mediana 9, zakres 2-9). Tymektomia powinna być zdecydowanie rozważona u pacjentów z uogólnioną MG AChR-Ab+, jeśli nie odpowiadają oni na początkowe, adekwatne leczenie immunosupresyjne lub występują u nich nietolerowane działania niepożądane tej terapii (mediana 9, zakres 5-9). 2. Tymektomia w MG jest zabiegiem planowym, który należy przeprowadzać wtedy, gdy pacjent jest stabilny i może bezpiecznie poddać się procedurze, w której ból pooperacyjny i czynniki mechaniczne mogą ograniczyć funkcję oddechową (mediana 9, zakres 8-9). 3. Zabiegi tymektomii z zastosowaniem technik endoskopowych i robotycznych są wykonywane coraz częściej i mają dobry profil bezpieczeństwa w doświadczonych ośrodkach. Nie są jednak dostępne dane z randomizowanych, kontrolowanych badań porównawczych. Na podstawie porównań między różnymi badaniami, mniej inwazyjne metody tymektomii wydają się przynosić podobne wyniki jak bardziej agresywne podejścia (mediana 9, zakres 4-9). 4. Tymektomia może być rozważona u pacjentów z uogólnioną miastenią bez wykrywalnych przeciwciał AChR-Ab, jeśli nie uzyskują oni odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne lub chcą uniknąć/zmniejszyć nietolerowane działania niepożądane tej terapii. Obecnie dostępne dane nie wspierają wskazania do tymektomii u pacjentów z przeciwciałami przeciwko MuSK, LRP4 i agrynie (mediana 9, zakres 6-9). Ocena zaleceń: • 1-3 nieodpowiednie, • 4-6 niepewne, • 7-9 właściwe.
Konsensus Polskich Ekspertów 2023	Leczenie objawowe (leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy) • bromek pirydostygminy, 4-5 × 60-120 mg/dzień • chlorek ambenonium jako alternatywa dla pacjentów, u których występują nasilone objawy cholinergiczne po bromku pirydostygminy Leczenie immunosupresyjne • konieczne w przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu, przełomu miastenicznego lub zagrażającego przełomu miastenicznego oraz utrzymywania się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia mimo leczenia (osoby dorosłej) dawką 4-5 tabl./dz. leku antycholinesterazowego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• glikokortykosteroidy (GKS) - dawka początkowa 15-20 mg (podawana w jednorazowej dawce porannej), stopniowo zwiększana do dawki nie większej niż 1 mg/kg mc. Po 4-12 tygodniach podawania leku w dawce optymalnej, możliwa jest stopniowa redukcja do minimalnej dawki skutecznej. Leczenie GKS trwa zazwyczaj nie krócej niż 6-12 miesięcy • GKS pozwalają na uzyskanie poprawy już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia Leczenie immunosupresyjne II linii • w przypadku przeciwwskazań do GKS lub niepowodzenia terapii • inne niż GKS leki immunosupresyjne osiągają skuteczność po 6-12 miesiącach kuracji • azatiopryna – najczęściej stosowany w leczeniu MG lek immunosupresyjny, zazwyczaj jako terapia dodana do GKS, dawka skuteczna wynosi 2-3 mg/kg mc • metotreksat • mykofenolan mofetylu • cyklosporyna A • cyklofosfamid • takrolimus Tymektomia • zalecana u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania • u pacjentów z podejrzeniem grasiczaka, którzy mają duże nasilenie objawów, konieczne może być ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIG). • w miastonii bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIG • obecność grasiczaka stanowi wskazanie do tymektomii niezależnie od nasilenia objawów • nie zalecana u pacjentów z miastenią oczną bez grasiczaka i w MuSK-MG Leczenie MuSK-MG: • leczenie immunosupresyjne GKS stosowanymi w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego • obserwuje się dużą skuteczność leczenia rytuksymabem Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego • w celu szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIG • wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIG. Równocześnie rozpoczyna się lub eskaluje leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS, by uzyskać długofalową poprawę i zmniejszyć ryzyko nawrotu Leczenie uzupełniające standardową terapię • ekulizumab, • rawulizumab,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• efgartigimod alfa.
ABN 2025 (Wielka Brytania)	Postępowanie początkowe • U pacjentów z ocną postacią choroby oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią uogólnionej MG leczenie należy rozpocząć od pirydostygminy. • U pacjentów z AChR-MG w wieku poniżej 65 lat należy rozważyć tymektomię w momencie rozpoznania. • U pacjentów objawowych z wyraźnymi cechami osłabienia mięśni zewnątrzgałkowych, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek pirydostygminy, należy rozpocząć leczenie prednizolonem. • Jeśli dojdzie do nawrotu choroby przy dawce prednizolonu ≥ 7 mg/dobę, należy rozważyć włączenie niesteroidowej terapii immunosupresyjnej. Tymektomia • <50 lat, AChR+ — tymektomia zalecana u wszystkich pacjentów. • 50-65 lat, AChR+ — tymektomia powinna być omówiona z pacjentem (decyzja indywidualna). • Tymektomię należy rozważać niezależnie od obrazu radiologicznego grasicy oraz przeprowadzić jak najwcześniej w przebiegu choroby u pacjentów z AChR-MG. • Grasiczak — tymektomia obowiązkowa u wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu przeciwciał. • Brak grasiczaka — najlepiej wykonać w ciągu 2 lat od rozpoznania, ale można później, jeśli: ○ konieczne są wysokie dawki sterydów, ○ pomimo stosowania odpowiednich dawek i czasu leczenia niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi choroba nie jest dobrze kontrolowana. Immunosupresja lekami pierwszego rzutu • Azatiopryna jest tradycyjnym lekiem pierwszego rzutu oszczędzającym sterydy w miastonii. Mykofenolan mofetylu jest często stosowany jako alternatywa. Metotreksat jest kolejną opcją. • Przed rozpoczęciem terapii azatiopryną należy oznaczyć aktywność tiopurynowej metylotransferazy (TPMT), ze względu na ryzyko mielosupresji. • Azatioprynę należy zwiększać w ciągu 1-2 miesięcy do dawki podtrzymującej 2,5 mg/kg mc./dobę. Konieczne jest regularne monitorowanie badań laboratoryjnych (morfologia krwi, mocznik i elektrolity, próby wątrobowe). • Lekarz powinien pamiętać o ryzyku niedostatecznego dawkowania niesteroidowych terapii immunosupresyjnych, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie - należy to uwzględnić przed zmianą leku. • Stopniową redukcję dawki sterydów można rozważyć u pacjentów z minimalnymi objawami podczas terapii niesteroidowej. • W przypadku leków oszczędzających sterydy, po osiągnięciu i utrzymaniu celów terapeutycznych przez 1-3 lata, dawkę można powoli zmniejszać do minimalnej skutecznej. Rytuksymab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Rytuksymab w pojedynczej dawce 500 mg jest przydatny we wczesnym etapie choroby i może być rozważany w momencie rozpoczynania leczenia steroidami u pacjentów z uogólnioną AChR-MG o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. • Zaleca się wczesne skierowanie pacjenta do specjalisty zajmującego się MG oraz stosowanie się do regionalnych wytycznych, zwłaszcza jeśli konieczna jest ocena roli terapii w przewlekłej, opornej na leczenie MG. Rola i dawkowanie rytuksymabu po 12 miesiącach pozostają niejasne i nie są obecnie poparte dowodami z badań klinicznych. • MuSK-MG (miastenia związana z przeciwciałami przeciw kinazie specyficznej dla mięśni) jest często oporna na większość standardowych terapii, ale bardzo dobrze odpowiada na rytuksymab. Nowe terapie immunomodulacyjne Inhibitory dopełniacza • Inhibitory dopełniacza zazwyczaj powodują szybką poprawę objawów uogólnionej AChR-MG, często w ciągu kilku dni do tygodni. • Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, biegunka. • Inhibitory C5 mogą być stosowane: dożylnie (ekulizumab, rawulizumab), lub podskórnie, w codziennych wstrzyknięciach (zilukoplan). • Wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciw meningokokom. Blokery FcRn • Aktualne rejestracje: efgartigimod alfa – zatwierdzony jako terapia wspomagająca w uogólnionej AChR-MG u dorosłych i rozanoliksyzumab - zatwierdzony jako terapia wspomagająca w uogólnionej AChR-MG i MuSK-MG u dorosłych. • Przed rozpoczęciem terapii należy oznaczyć stężenie IgG – leczenie przeciwwskazane, jeśli IgG <6 g/L. • Nie wolno łączyć IVIg i blokerów FcRn, ponieważ oba wiążą się z receptorem FcRn, konieczny okres karencji 4 tygodni po IVIg przed rozpoczęciem terapii. • Odpowiedź na leczenie zwykle pojawia się w pierwszym cyklu (3-4 tygodnie). Inne terapie w badaniach • Obecnie prowadzone są próby kliniczne z użyciem leków celujących w: ○ komórki B/plazmatyczne, ○ cytokiny i chemokiny, ○ terapie CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells). • Brak jednak dowodów do rutynowego stosowania tych metod w MG na ten moment. • Autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych może złagodzić, a nawet zakończyć aktywność choroby w niektórych autoimmunologicznych chorobach neurologicznych, w tym MG, ale powinna być rozważana wyłącznie w ramach decyzji specjalistycznego zespołu wielodyscyplinarnego (MDT). Kryteria stosowania IVIg i plazmaferezy

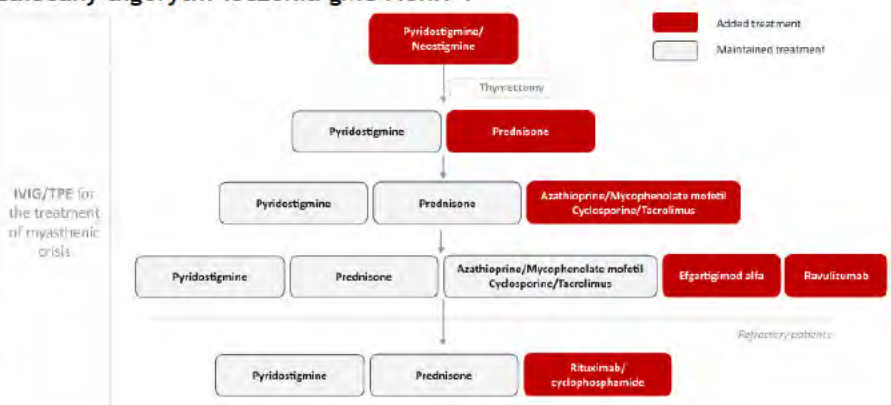
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Dożylną immunoglobulinę (IVIg) i plazmaferezę należy stosować wyłącznie w ciężkiej, uogólnionej MG w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych, gdy istnieje ryzyko zbliżającego się lub rozwiniętego przełomu miastenicznego. • Jeśli objawy MG nie są kontrolowane nawet po jednym cyklu IVIg/plazmaferezy, należy zasięgnąć opinii specjalisty w celu rozważenia innych metod leczenia, o ile są dostępne.
[Bleecker 2024] (Belgia)	Typowe leczenie MG • tymektomia (jeśli wskazana), • leczenie objawowe (inhibitory acetylocholinoesterazy - AChEI), • leczenie immunosupresyjne (GKS i NSISTs), • leczenie zaawansowane (np. FcRn, inhibitory dopełniacza). W przypadku zaostrzeń lub przełomu miastenicznego stosuje się krótkotrwale, szybko działające terapie, takie jak: • plazmafereza (PE), • dożylne immunoglobuliny (IVIg). Tymektomia • tymektomia powinna być rozważana u pacjentów z grasiczakiem lub powiększeniem grasicy oraz u pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR+), w wieku od 18 do 50 lat, nawet jeśli nie stwierdza się grasiczaka. Leczenie objawowe: • pirydostygmina jest lekiem pierwszego rzutu • atropina może być stosowana w celu przeciwdziałania cholinergicznym działaniom niepożądanym pirydostygminy. Leczenie immunosupresyjne: • glikokortykosteroidy i/lub NSIST (ang. <i>non-steroidal immune-suppressive treatment</i>) są wskazane u pacjentów, u których utrzymują się istotne objawy podczas leczenia pirydostygminą • metyloprednizolon jest lekiem immunosupresyjnym pierwszego rzutu. • leki z grupy NSIST (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus) dodaje się w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na glikokortykosteroidy, w celu oszczędzania kortykosteroidów, niemożności zmniejszenia dawki steroidów poniżej rozsądnie akceptowalnego poziomu bez nawrotu objawów (uzależnienie od kortykosteroidów) lub nietolerancji przewlekłych steroidów. • konsensus ekspertów i dowody naukowe przemawiają za stosowaniem azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu jako leków pierwszego wyboru w leczeniu NSIST • takrolimus i cyklosporyna mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu NSIST u pacjentów z nadwrażliwością na azatioprynę/mykofenolan mofetylu lub gdy te ostatnie są przeciwwskazane. • ze względu na opóźnioną odpowiedź na leki z grupy NSIST, leczenie NSIST można również rozpocząć jednocześnie z glikokortykosteroidami. Plazmafereza może być stosowana jako terapia pomostowa do czasu, aż glikokortykosteroidy lub NSIST zaczną działać

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Terapie zaawansowane • terapie zmniejszające liczbę limfocytów B (np. rytuksymab) • inhibitory dopełniacza C5 (np. ekulizumab) • inhibitory receptora Fc noworodków (FcRn) (np. efgartigimod alfa).
[Gilhus 2024] (Kraje Nordyckie)	Leczenie objawowe • pirydostygmina powinna być stosowana jako leczenie objawowe pierwszego rzutu • terbutalina i salbutamol mogą być stosowane jako wspomagające leczenie objawowe. Leczenie immunosupresyjne • u pacjentów z miastenią, u których występuje pogorszenie jakości życia lub ograniczenie funkcjonowania mimo optymalnego leczenia inhibitorami acetylocholinesterazy, należy wdrożyć immunoterapię. • pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej uogólnioną postacią MG należy podać doustne glikokortykosteroidy w dużych dawkach. U chorych z łagodną postacią uogólnioną można stosować mniejsze dawki, zwykle stopniowo zwiększane. • w celu uzyskania lepszej odpowiedzi klinicznej oraz umożliwienia redukcji dawek sterydów, pacjentom z uogólnioną MG należy włączyć immunosupresant niebędący steroidem. • azatiopryna jest zalecana jako lek pierwszego wyboru wśród niesteroidowych leków immunosupresyjnych. • mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus są zalecane jako leki drugiego wyboru. • stopniowe zmniejszanie dawek glikokortykosteroidów i niesteroidowych leków immunosupresyjnych należy rozważyć po 1- 2 latach u pacjentów w stabilnej remisji lub z minimalnymi objawami. Rytuksymab • rytuksymab powinien być rozważany jako lek immunosupresyjny pierwszego rzutu u pacjentów z nowo rozpoznaną miastenią, jako alternatywa dla glikokortykosteroidów i azatiopryny. • rytuksymab może być również stosowany u pacjentów z objawami opornymi na leczenie • drugą dawkę należy rozważyć po 6 miesiącach lub później, w zależności od odpowiedzi klinicznej. • stężenie IgG w surowicy należy oznaczyć przed każdorazowym podaniem kolejnej dawki. Inhibitory dopełniacza (rawulizumab, ekulizumab, zilukoplan) i blokery receptora FcRn (efgartigimod alfa) • zalecane u pacjentów trudnych w leczeniu, z ciężką postacią MG, nieodpowiadających na standardowe leczenie immunosupresyjne. • Inhibitory dopełniacza i FcRn działają szybko, mają udowodnioną skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, a ich działanie jest selektywne względem układu odpornościowego. Jeśli koszty są możliwe do zaakceptowania, można je rekomendować jako alternatywne leczenie drugiego rzutu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Inhibitory dopelnacza i FcRn są zalecane jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w ciężkich zaostrzeniach MG oraz w przełomach miastenicznych. Tymektomia - Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) klatki piersiowej powinny zostać wykonane w momencie rozpoznania miastonii w celu wykrycia grasiczaka. - Grasiczaki należy usuwać chirurgicznie ze względu na ryzyko naciekania miejscowego. - U pacjentów z uogólnioną postacią miastonii bez grasiczaka, z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) i w wieku poniżej 50 lat, tymektomia powinna zostać wykonana w ciągu 4 miesięcy od rozpoznania - pod warunkiem stabilnego stanu klinicznego. - U pacjentów w wieku 50-65 lat z uogólnioną MG bez grasiczaka i przeciwciałami AChR, należy rozważyć wczesną tymektomię, jeśli nie uzyskano minimalnych objawów choroby lub występują istotne działania niepożądane leczenia. Należy uwzględnić wiek biologiczny, choroby współistniejące, preferencje pacjenta i inne czynniki indywidualne. Przełom miasteniczny - Podstawowe leczenie w przełomie stanowią plazmafereza oraz dożylne immunoglobuliny (IVIG). Wybór metody zależy od dostępności oraz indywidualnej oceny pacjenta. Po przełomie miastenicznym leczenie immunosupresyjne powinno zostać zintensyfikowane poprzez zwiększenie dawek leków i/lub dodanie kolejnych preparatów.
GNS 2024 (Niemcy)	- W leczeniu objawowym miastonii należy stosować inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE-I), głównie pirydostygminę. Pirydostygmina powinna być stosowana we wszystkich postaciach MG jako leczenie objawowe - w formie o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od: nasilenia choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych, indywidualnie dobranej dawki terapeutycznej (do maksymalnie 720 mg/dobę). Dawki powyżej 720 g p. o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. - U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy, można rozważyć podanie ambenonium, neostygminy lub distygminy. - Doustne glikokortykosteroidy (GKS) jako podstawowe leki immunosupresyjne muszą być stosowane w leczeniu łagodnej/umiarkowanej do (wysoce) aktywnej uogólnionej MG (gMG/jMG) oraz postaci ocznej (oMG), w dawkach odpowiednich do nasilenia choroby, przez możliwie najkrótszy czas, z uwzględnieniem chorób współistniejących, przeciwwskazań i działań niepożądanych. - W przypadku AChR-Ab-dodatniej, LRP4-Ab-dodatniej i seronegatywnej gMG/jMG o łagodnej/umiarkowanej aktywności, jako leczenie pierwszego wyboru, oprócz terapii objawowej, należy zastosować glikokortykosteroidy (GKS) i/lub azatioprynę (AZA) (± tymektomia). Jako alternatywę dla AZA w gMG można rozważyć mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę A (CSA), takrolimus, metotreksat (MTX) jako leczenie drugiego wyboru w przypadku miastonii uogólnionej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	5. Leczenie objawowe (wysokie) aktywnej, w tym odpornej na leczenie miastonii, powinna być uzupełniona leczeniem modyfikującym przebieg choroby: • U pacjentów z przeciwciałami anty-AChR należy zastosować inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) lub modulatory receptora FcRn (efgartigimod alfa, rozanoliksyzumab) ± tymektomia. • U pacjentów z przeciwciałami LRP4 lub seronegatywnych, można rozważyć inhibitory dopełniacza lub modulatory FcRn ± tymektomia. • W przypadku statusu AChR-Ab-pozytywnego, LRP4-Ab-pozytywnego lub seronegatywnego, można rozważyć zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie ± tymektomia jako leczenie pierwszego wyboru. 6. Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione tylko wtedy, gdy występują dowody na progresję choroby zależnej od mechanizmu dopełniacza. 7. Lekami drugiego wyboru powinny być IVIg oraz plazmafereza (PE) lub immunoadsorpcja (IA). W indywidualnych przypadkach można rozważyć inne leki lub procedury, takie jak: autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (AHSCT), bortezomib, cyklofosfamid. 8. W miastonii MuSK-Ab-pozytywnej (MuSK-Ab+) o łagodnym/umiarkowanym przebiegu, leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE-I) musi być uzupełnione o glikokortykosteroidy (GKS) ± azatioprynę (AZA) jako terapię pierwszego wyboru modyfikującą przebieg choroby. U pacjentów z (bardzo) aktywnym przebiegiem choroby (w tym opornym na leczenie), należy zastosować rytuksymab lub rozanoliksyzumab. Terapie drugiego wyboru należy dobierać analogicznie jak w AChR-Ab+ MG. Tymektomia (a) U pacjentów z uogólnioną miastonią z gMG AChR-Ab-pozytywnym w wieku od 18 do 65 lat, tymektomia (przezmostkowa lub małoinwazyjna) powinna zostać przeprowadzona najlepiej w ciągu 2 lat, nie później niż 5 lat od potwierdzenia diagnozy. (b) Tymektomia może być również rozważona u pacjentów z seronegatywną lub LRP4-Ab-dodatnią gMG o wysokiej aktywności choroby w pierwszych 2 latach jej trwania. (c) Tymektomii nie należy wykonywać u pacjentów z MuSK-Ab-dodatnim. (d) Tymektomię można rozważyć indywidualnie u pacjentów z uogólnioną AChR-Ab+ dziecięcą miastonią.
NORD 2024 (USA)	Leki antycholinesterazowe • pirydostygmina. Tymektomia Może prowadzić do zmniejszenia zapotrzebowania na leki immunosupresyjne i poprawy siły mięśni. Około 50% pacjentów osiąga długoterminową remisję po tej operacji. • Tymektomia jest zazwyczaj zalecana u osób z uogólnioną postacią MG, w wieku 18-65 lat, które mają przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino (AChR).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Nie zaleca się jej w przypadku miastennii ocznej, chyba że występuje grasiczak (guz grasicy). - Operacja nie jest pomocna w miastennii wrodzonej, która nie ma podłoża autoimmunologicznego. Leki immunosupresyjne: - prednizon, - azatiopryna, - mykofenolan mofetylu, - takrolimus. Inhibitory dopełniacza - Ekulizumab jest stosowany u pacjentów z uogólnioną postacią MG, którzy mają przeciwciała przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab+). Hamuje on określone białka układu odpornościowego uszkadzające połączenia nerwowo-mięśniowe. Lek ten jest skuteczny, ale bardzo kosztowny, dlatego zarezerwowany dla pacjentów niewystarczająco reagujących na inne terapie. - Efgartigimod alfa został zatwierdzony przez FDA w 2021 roku dla dorosłych z uogólnioną MG z dodatnimi przeciwciałami przeciwko AChR. Działa poprzez zmniejszenie poziomu szkodliwych przeciwciał wywołujących chorobę. Plazmafereza i dożylna immunoglobulina PLEX i IVIG są stosowane głównie w ciężkich przypadkach lub w czasie przełomu miastennicznego. Obie terapie zapewniają krótkotrwałą ulgę, trwającą od kilku tygodni do kilku miesięcy. - Plazmafereza (wymiana osocza) polega na usunięciu z krwi szkodliwych przeciwciał, w tym przeciwko receptorom AChR, co prowadzi do tymczasowej poprawy stanu. - Może być stosowana przed operacją usunięcia grasicy w celu poprawy stanu pacjenta. - IVIG dostarcza zdrowe przeciwciała (immunoglobuliny) pochodzące od tysięcy dawców krwi, co przejściowo wzmacnia układ odpornościowy. Przełom miastenniczny Postępowanie obejmuje: - wsparcie oddechowe (wentylację mechaniczną), - czasowe odstawienie leków antycholinesterazowych (aby wykluczyć przedawkowanie jako przyczynę pogorszenia), - natychmiastowe leczenie infekcji (jeśli obecna), oraz zastosowanie leczenia takiego jak plazmafereza, IVIG, wysokie dawki prednizonu i inne terapie wspomagające.
SSN 2025 (Hiszpania)	Leczenie gMG AChR+ - leczenie objawowe (inhibitory cholinoesterazy), - przewlekłe leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne), - szybko działające, lecz krótkotrwałe leczenie immunomodulujące, stosowane wyłącznie w ciężkich sytuacjach klinicznych (dożylna immunoglobulina (IVIg) oraz terapeutyczna wymiana osocza (TPE), a także leczenie chirurgiczne (tymektomia)).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W momencie opracowywania wytycznych autorzy wskazywali, że spośród leków ukierunkowanych na receptor FcRn dostępny był wyłącznie efgartigimod alfa, natomiast inne inhibitory FcRn (rozanoliksyzumab, nipokalimab i batoklimab) nie były przewidywane do wprowadzenia na rynek hiszpański w najbliższym czasie. Analogicznie, spośród inhibitorów układu dopełniacza w algorytmie uwzględniono jedynie rawulizumab, natomiast zilukoplan nie był wówczas oczekiwany na rynku hiszpańskim. Ekulizumab również nie został ujęty z uwagi na brak refundacji w Hiszpanii. Zalecany algorytm leczenia gMG AChR+:  Uwaga: TPR (ang. <i>Therapeutic Positioning Report</i>) jest dokumentem regulacyjnym opracowywanym przez AEMPs (Hiszpańską Agencję Leków i Wyrobów Medycznych) oraz Ministerstwo Zdrowia Hiszpanii, którego celem jest analiza wartości dodanej nowych leków oraz określenie ich względnej pozycji terapeutycznej w odniesieniu do dostępnych alternatyw terapeutycznych. W raporcie TPR dotyczącym efgartigimodu alfa stwierdzono: „Ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych oraz dostępność jedynie jednego porównania pośredniego, które cechuje się pewnymi ograniczeniami, nie jest możliwe ustalenie, czy efgartigimod alfa wykazuje przewagę terapeutyczną, jest mniej skuteczny lub równoważny terapeutycznie w porównaniu z rawulizumabem. Należy jednak podkreślić, że w odpowiednich badaniach rejestracyjnych efgartigimod alfa osiągnął progi istotności klinicznej określone w piśmiennictwie dla skal MG-ADL i QMG, podczas gdy kliniczne znaczenie korzyści uzyskanych podczas stosowania rawulizumabu można uznać za niepewne. W związku z tym zaleca się preferencyjne stosowanie efgartigimodu, natomiast stosowanie rawulizumabu powinno być zarezerwowane dla przypadków, w których zastosowanie efgartigimodu alfa nie jest uznawane za właściwe.” Efgartigimod alfa zaleca się jako leczenie dodane u chorych z gMG AChR+ z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo standardowej terapii. Eksperci dopuszczają jego zastosowanie z prednizonem jako leczenia pierwszego wyboru u pacjentów wymagających szybkiej odpowiedzi terapeutycznej (MGFA III-IV) lub z przeciwwskazaniami do klasycznej immunosupresji (zalecenie poza ChPL). W Hiszpanii lek jest refundowany u pacjentów z gMG AChR+ MGFA II-IV, MG-ADL ≥ 5, po niepowodzeniu leczenia pirydostygminą, kortykosteroidami i ≥ 2 konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi. <u>Wytyczne nie różnicują dożylną i podskórną postać efgartigimodu.</u>
HNS 2025 (Grecja)	Leczenie objawowe • podstawową opcją jest pirydostygmina, rekomendowana jako leczenie objawowe wszystkich postaci MG; • w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji pirydostygminy wymieniono możliwość zastosowania ambenonium, neostygminy lub distygminy; • w wybranych przypadkach jako leczenie wspomagające mogą być stosowani agoniści receptora beta-2-adrenergicznego, tj. terbutalina lub salbutamol. Leczenie immunosupresyjne i immunomodelujące

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• steroidy pozostają podstawą leczenia modyfikującego przebieg choroby i terapią pierwszej linii u większości pacjentów z MG, niezależnie od profilu przeciwciał, wieku, patologii grasicy i ciężkości choroby; • w dokumencie zaznaczono, że w Grecji powszechnie stosuje się prednizolon zamiast prednizonu stosowanego zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi; • w przypadku działań niepożądanych, niewystarczającej odpowiedzi lub zależności od steroidów zaleca się dodanie niesteroidowego leku immunosupresyjnego. Klasyczne niesteroidowe leczenie immunosupresyjne • azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu są przedstawione jako najczęściej stosowane terapie oszczędzające glikokortykosteroidy, alternatywnie cyklosporyna, metotreksat, takrolimus/rytuksymab w wybranych sytuacjach; • klasyczne immunosupresanty mogą być stosowane, gdy steroidy są przeciwwskazane, źle tolerowane, niewystarczająco skuteczne lub gdy konieczna jest redukcja ich dawki. Terapie zmniejszające liczbę limfocytów B • dokument podkreśla szczególną skuteczność rytuksymabu u pacjentów z MG MuSK+; • w MG AChR+ rytuksymab może być rozważany u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją innych immunosupresantów. Inhibitory FcRn i inhibitory dopełniacza • inhibitory FcRn: efgartigimod i rozanoliksizumab; • inhibitory dopełniacza: rawulizumab, zilukoplan, ekulizumab; • w gMG z przeciwciałami AChR, LRP4 lub w seronegatywnej MG inhibitory FcRn mogą być rozważane w przypadku suboptymalnej odpowiedzi na steroidy, uzależnienia od steroidów lub konieczności istotnej redukcji steroidów z powodu działań niepożądanych; • dokument opisuje efgartigimod jako infuzję dożylną, nie wyróżniono osobno podskórnej postaci efgartigimodu. Leczenie zaostrzeń i przełomu miastennicznego • w przełomie miastennicznym lub stanie zagrażającym przełomem dokument wskazuje na konieczność pilnego leczenia immunomodulującego; • podstawowe interwencje ratunkowe obejmują plazmaferezę/wymianę osocza oraz immunoglobuliny dożylne; • immunoadsorcja jest wymieniana jako alternatywna metoda usuwania przeciwciał; • nowe immunoterapie, takie jak inhibitory FcRn i inhibitory dopełniacza, są uznawane za potencjalnie atrakcyjne w ostrych sytuacjach ze względu na szybki efekt, jednak dokument zaznacza, że nie można sformułować pełnych rekomendacji ich stosowania w przełomie miastennicznym, ponieważ pacjenci z MGFA V byli wykluczani z badań klinicznych. Leczenie chirurgiczne: • tymektomia jest rekomendowana bezwzględnie w przypadku grasiczaka;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• w niegrasiczakowej uogólnionej MG AChR+ tymektomia jest zalecana u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, tj. <50. roku życia, oraz czasem trwania objawów <5 lat; • tymektomia nie zastępuje leczenia farmakologicznego, a jej efekt terapeutyczny jest opóźniony; • nie jest rekomendowana w MG z przeciwciałami MuSK lub LRP4.
[Cruz 2026] (Portugalia)	Leczenie objawowe • Podstawowym leczeniem objawowym jest pirydostygmina, którą zaleca się u wszystkich pacjentów z objawową MG. • Wytyczne nie rekomendują innych leków objawowych. Leczenie immunosupresyjne • Immunosupresję należy włączyć, gdy pirydostygmina nie wystarcza, szczególnie u pacjentów z łagodnymi, ale uciążliwymi objawami klinicznymi uciążliwej miastonii ocznej oraz u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką uogólnioną miastenią oraz w przełomie miastenicznym; • Kortykosteroidy są podstawowym leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów kwalifikujących się do immunosupresji, z ostrożnością u osób z dużym ryzykiem działań niepożądanych. • Tradycyjne niesteroidowe leki immunosupresyjne stosuje się, gdy steroidy są przeciwwskazane, nietolerowane, odmawiane, niewystarczająco skuteczne albo gdy potrzebne jest leczenie oszczędzające steroidy. • Preferowane tradycyjne leki immunosupresyjne to azatiopryna i mykofenolan mofetylu; metotreksat może być alternatywą. Cyklofosfamid, cyklosporyna i takrolimus nie są zalecane. • Rytuksymab jest szczególnie zalecany w miastonii MuSK-dodatniej, gdy steroidy są nieskuteczne, nietolerowane lub pacjent ich odmawia. • W miastonii AChR-dodatniej rytuksymab można rozważyć przy niewystarczającej skuteczności steroidów, odmowie steroidów, nieprzestrzeganiu leczenia, cięższej postaci choroby lub po przełomie miastenicznym po odpowiedzi na IVIg/plazmaferezę. • Inhibitory C5 i antagoniści FcRn stosuje się głównie wtedy, gdy potrzebna jest szybka i duża poprawa albo gdy wcześniejsze leczenie steroidami, rytuksymabem lub tradycyjnymi lekami immunosupresyjnymi było nieskuteczne. • Inhibitory C5 są przeznaczone dla uogólnionej miastonii AChR-dodatniej; antagoniści FcRn mogą być stosowani także w innych grupach serologicznych. • W wytycznych wymienione są następujące leki: antagoniści FcRn: efgartigimod IV, efgartigimod SC i rozanoliksyzumab SC; inhibitory C5: ekulizumab IV, rawulizumab IV i zilukoplan SC. • Wytyczne zalecają te leki głównie wtedy, gdy potrzebna jest szybka i silna poprawa kliniczna, najlepiej jako leczenie pomostowe do czasu działania klasycznego immunosupresanta. • W obrębie grupy antagonistów FcRn wybór między efgartigimodem (dożylnym lub podskórnym) a rozanoliksyzumabem (podskórnym) powinien być indywidualizowany i opierać się na takich kryteriach jak preferencje pacjenta dotyczące drogi i częstości podania oraz przewidywane przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• IVIg i plazmafereza w leczeniu podtrzymującym powinny być zarezerwowane dla wybranych, opornych przypadków uogólnionej umiarkowanej lub ciężkiej miastonii.
[Fionda 2026] (Włochy)	Podstawowy algorytm leczenia AChR+ gMG: • leczenie objawowe: pirydostygmina, • następnie glikokortykosteroidy: prednizon/prednizolon, • przy niewystarczającej odpowiedzi albo konieczności utrzymywania wysokich dawek steroidów: dodanie klasycznego immunosupresantu, • przy dalszej nieskuteczności, działaniach niepożądanych lub częstych zaostrzeniach: dodanie nowej terapii celowanej. Opcje leczenia AChR+ gMG: • inhibitory dopełniacza: ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan, • anty-FcRn: efgartigimod, rozanoliksyzumab, nipokalimab • leki działające na limfocyty B: rytuksymab, inebilizumab Rytuksymab • W miastonii uogólnionej MuSK-Ab+ rytuksymab powinien być leczeniem „off-label” stosowanym wcześniej u pacjentów z niezadowolającą kontrolą objawów po leczeniu pierwszego rzutu. • W miastonii uogólnionej AChR-Ab+ rytuksymab jest opcją „off-label” we wczesnych stadiach choroby; można go także rozważyć u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie i/lub z chorobą oporną. Inhibitory dopełniacza • Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest ograniczone do miastonii uogólnionej AChR-Ab+ i, zgodnie z warunkami rejestracji, leki te są wskazane jako dodatek do konwencjonalnej terapii immunosupresyjnej. • Inhibitory dopełniacza wykazały skuteczność w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii i przełomów w niekontrolowanych badaniach oraz opisach przypadków. Ich użycie jako leczenia ratunkowego jest uzasadnione u pacjentów bez odpowiedzi na konwencjonalne leczenie ratunkowe albo z przeciwwskazaniami do niego, czyli IVIg i plazmaferezy. • Stosowanie inhibitorów dopełniacza może być uzasadnione u pacjentów z miastenią uogólnioną AChR-Ab+ pogarszających się podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, ze względu na dużą ciężkość choroby i zwiększoną śmiertelność w tej sytuacji. Inhibitory FcRn • Zgodnie z warunkami rejestracji stosowanie tych leków, jako dodatku do konwencjonalnej immunosupresji, jest obecnie ograniczone do uogólnionej miastonii z przeciwciałami AChR lub MuSK. • W badaniach niekontrolowanych blokery FcRn wykazały skuteczność w leczeniu ciężkich zaostrzeń miastonii i przełomów. Ich zastosowanie jako terapii ratunkowej jest uzasadnione u pacjentów bez odpowiedzi na konwencjonalne leczenie ratunkowe albo z przeciwwskazaniami do niego, czyli IVIg i plazmaferezy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

AChR-Ab - przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); MuSK-Ab - przeciwciała przeciwko kinazie specyficznej dla mięśni (ang. *muscle-specific kinase antibodies*); LRP4-Ab - przeciwciała przeciwko białku LRP4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibodies*); NSIST - niesteroidowe leczenie immunosupresyjne (ang. *non-steroidal immunosuppressive treatment*); AChE-I - inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitors*); FcRn - receptor noworodkowy dla fragmentu Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); IVIg - immunoglobulina dożylna (ang. *intravenous immunoglobulin*); PE / PLEX - plazmafereza (ang. *plasma exchange*); IA - immunoadsorcja (ang. *immunoadsorption*); GKS - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticosteroids*); AZA - azatiopryna (ang. *azathioprine*); MMF - mykofenolan mofetylu (ang. *mycophenolate mofetil*); CSA - cyklosporyna A (ang. *cyclosporine A*); MTX - metotreksat (ang. *methotrexate*); AHSCT - autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); MG - miastenia (ang. *myasthenia gravis*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); oMG - oczna postać miastonii (ang. *ocular myasthenia gravis*); jMG - młodzieńcza miastenia (ang. *juvenile myasthenia gravis*); MDT - wielodyscyplinarny zespół specjalistyczny (ang. *multidisciplinary team*); MGFA - Amerykańska Fundacja Miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*); ACIP - Komitet Doradczy ds. Praktyk Szczepień (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*); NORD - Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich (ang. *National Organization for Rare Disorders*); ABN - The Association of British Neurologists; GNS - German Neurological Society; AChR - receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); AChR+ - obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholiny; MuSK - kinaza specyficzna dla mięśni (ang. *muscle-specific kinase*); MuSK+ - obecność przeciwciał przeciw kinazie specyficznej dla mięśni; TPE - terapeutyczna wymiana osocza (ang. *therapeutic plasma exchange*); TPR - Therapeutic Positioning Report; AEMPs - Hiszpańska Agencja Leków i Wyróbów Medycznych; ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; MG-ADL - skala oceny aktywności życia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG - ilościowa skala oceny miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*); IV - podanie dożylne (ang. *intravenous*); SC - podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); SSN - Spanish Society of Neurology; HNS - Hellenic Neurological Society.

Podsumowując, odnaleziono 7 wytycznych dotyczących postępowania w leczeniu uogólnionej miastonii: 1 międzynarodowe, 1 wytyczne polskie oraz 5 wytycznych zagranicznych, opublikowanych przez organizacje z USA, Wielkiej Brytanii, Niemiec, Belgii i Krajów Nordyckich. Dodatkowo na etapie uzupełniania wymagań minimalnych dodano 4 dokumenty wytycznych krajowych opublikowanych na przełomie 2025-2026 roku: SSN 2025 (hiszpańskie), HNS 2025 (greckie), Cruz 2026 (portugalskie) i Fionda 2026 (włoskie).

Większość dostępnych wytycznych podkreśla znaczenie leczenia objawowego, którego podstawą są inhibitory acetylocholinoesterazy (głównie pirydostygmina), jako terapii pierwszego rzutu w uogólnionej miastonii. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia objawowego lub nasilających się działań niepożądanych, rekomenduje się wdrożenie terapii immunosupresyjnej. Najczęściej stosowane w tym celu są glikokortykosteroidy (np. prednizon), a w dalszej kolejności niesteroidowe leki immunosupresyjne (NSIST) - azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna czy takrolimus. W ciężkich lub opornych postaciach choroby coraz większą rolę odgrywają terapie biologiczne:

- Rytuksymab, klasyfikowany również jako lek immunosupresyjny, w wytycznych wskazywany jest jako wczesna opcja terapeutyczna, jako alternatywa dla glikokortykosteroidów i azatiopryny, szczególnie w przypadku miastonii z przeciwciałami anty-MuSK, u pacjentów z objawami opornymi na leczenie.
- Ekulizumab, rawulizumab i zilukoplan (inhibitory dopełniacza) oraz efgartigimod alfa i rozanoliksyzumab (modulatory FcRn) są rekomendowane jako leczenie uzupełniające standardową terapię, najczęściej u pacjentów trudnych w leczeniu, z ciężką postacią miastonii, po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej.

U wybranych pacjentów skuteczna jest tymektomia, zalecana u chorych z grasiczakiem oraz u pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR w wieku 18-50 (65) lat (powinna być rozważona na wczesnym etapie choroby, szczególnie przy braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne).

W stanach nagłych, takich jak przełom miasteniczny, kluczową rolę odgrywa plazmafereza i dożylna immunoglobulina, zapewniające szybką poprawę kliniczną.

Efgartigimod alfa w wytycznych klinicznych

W analizowanych wytycznych efgartigimod alfa jest wymieniany jako terapia ukierunkowana na receptor FcRn, stosowana jako leczenie dodane do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, przede wszystkim w populacji AChR+ gMG z niedostateczną kontrolą choroby pomimo leczenia objawowego i immunosupresyjnego.

Efgartigimod nie został uwzględniony w najstarszych dokumentach międzynarodowych, tj. Sanders 2016 oraz Narayanaswami 2020, co wynika z faktu, że dokumenty te poprzedzały rejestrację efgartigimodu i publikację kluczowych danych klinicznych dla tej technologii. W nowszych wytycznych efgartigimod jest już wymieniany jako jedna z terapii zaawansowanych, obok inhibitorów dopełniacza oraz innych modulatorów FcRn. W dokumentach Bleecker 2024, Gilhus 2024, Konsensusie Ekspertów Polskich 2023 oraz HNS 2025 lek jest uwzględniany jako opcja terapeutyczna, jednak bez odrębnego wyodrębnienia postaci podskórnej, przy czym opis często odnosi się przede wszystkim do postaci dożylniej.

Postać podskórna efgartigimodu została natomiast jednoznacznie wyszczególniona w nowszych rekomendacjach: ABN 2025, Cruz 2026, Fionda 2026, GNS 2024 oraz SSN 2025. W dokumentach tych przedstawiono ją obok postaci dożylniej jako formę podania tej samej terapii ukierunkowanej na receptor FcRn. Wytyczne te zasadniczo nie wskazują odrębnych klinicznych kryteriów wyboru postaci podskórnej względem dożylniej. Wyjątek stanowią portugalskie rekomendacje Cruz 2026, w których podano praktyczne aspekty wyboru drogi podania. Zgodnie z tym dokumentem wybór pomiędzy efgartigimodem IV, efgartigimodem SC oraz rozanoliksyzumabem SC powinien być indywidualizowany z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących drogi i częstości podania, a także przewidywanego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

2.10 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego (patrz Aneks 1 –szczegółowe kryteria włączenia) populację docelową stanowią pacjenci:

- wiek: 18 lat i powyżej;
- rozpoznanie miastonii uogólnionej, według *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA): klasa II, III lub IV;
- całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5 , w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią

Wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.

Tak zdefiniowana populacja docelowa jest węższa niż populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, podanym w ChPL, która obejmuje leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu efgartigimodu alfa w leczeniu miastonii do obrotu została wydana 10.08.2022 r. W czerwcu 2025 roku do obrotu dopuszczono postać podskórną w ampułkostrzykawce.

Vyvgart® w leczeniu miastonii został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 17.12.2021 r. Postać podskórna, występująca w Stanach Zjednoczonych pod nazwą preparatu Vyvgart Hytrluo®, została zarejestrowana przez FDA do stosowania we wnioskowanym wskazaniu w czerwcu 2023 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w ampułkostrzykawce. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 4 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Vyvgart].

Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – Numer GTIN	Vyvgart 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka, GTIN: 04150197302503
Kod ATC	L04AA58
Substancja czynna	Efgartigimod alfa
Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).
Dawkowanie	1 000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Źródło: ChPL Vyvgart

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5. Przetawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 listopada 2023 r. <i>Komisja Europejska</i> (dodanie postaci podskórnej we wskazaniu gMG)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako: - leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). - monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującą lub nawracającą aktywną przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) po wcześniejszym leczeniu kortykosteroidami lub immunoglobulinami.
Status leku sierocego	W dniu 21 marca 2018 r. Komisja Europejska przyznała Argenx BVBA (Belgia) status leku sierocego (EU/3/18/1992) dla efgartigimodu alfa (znanego również jako ARGX-113) w leczeniu miastonii.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w itp. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Vyvgart® jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) oraz jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującą lub nawracającą aktywną przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) po wcześniejszym leczeniu kortykosteroidami lub immunoglobulinami.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Miastenia uogólniona

Pierwszy cykl leczenia i pierwsze podanie drugiego cyklu leczenia musi wstrzykiwać pracownik służby zdrowia lub odbywać się pod jego nadzorem. Dalsze leczenie powinno być prowadzone przez pracownika służby zdrowia lub może być podawane w domu przez

pacjenta lub opiekuna po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

Zalecana dawka to 1 000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.

U pacjentów otrzymujących obecnie efgartigimod alfa dożylnie można alternatywnie zastosować roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Taką zmianę postaci produktu leczniczego zaleca się wprowadzać na początku nowego cyklu leczenia. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów zmieniających produkty w tym samym cyklu.

Pominięta dawka

Należy zachować odstęp co najmniej 3 dni między dwoma kolejnymi podaniami. Jeśli podania nie mogą zostać wykonane w zaplanowanym punkcie czasowym, należy je wykonać tak szybko, jak to możliwe i co najmniej 3 dni przed następnym podaniem. Jeśli do następnego podania pozostało mniej niż 3 dni, pominiętą dawkę należy opuścić, a kolejną dawkę należy podać w zaplanowanym punkcie czasowym.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wstrzyknięcie podskórne. Nie podawać dożylnie.

Po wyjęciu ampułkostrzykawki z lodówki należy odczekać co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Do ampułkostrzykawki należy podłączyć igłę z systemem osłaniającym, która nie jest dołączona do opakowania. Podczas

obchodzenia się z ampułkostrzykawką i w trakcie podawania należy stosować technikę aseptyczną. Nie wstrząsać ampułkostrzykawką.

Podczas początkowych podań efgartigimodu alfa należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na wstrzyknięcie i reakcji nadwrażliwości. Zalecane miejsca wstrzyknięć (brzuch) należy zmieniać i nie wolno wstrzykiwać produktu leczniczego w znamiona, blizny lub miejsca, gdzie skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona albo stwardniała. Produkt leczniczy należy wstrzyknąć w ciągu około 20 do 30 sekund. Wstrzyknięcie można spowolnić, jeśli pacjent odczuwa dyskomfort.

Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie należy zawsze przeprowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy w domu, jeśli pracownik służby zdrowia uzna, że jest to właściwe. Należy poinformować pacjentów lub ich opiekunów, aby wstrzykiwali produkt leczniczy Vyvgart zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dla pacjenta. Pełna instrukcja podawania produktu leczniczego znajduje się w instrukcji użycia zawartej w ulotce dołączonej do opakowania.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, **kod ATC:** L04AA58

Mechanizm działania

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie chorób autoimmunologicznych zależnych od IgG.

W MG zaburzają one przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.5 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa. W razie przedawkowania nie oczekuje się, że działania niepożądane będą różnić się od tych obserwowanych przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (33%), infekcje górnych dróg oddechowych (10,7%) i infekcje dróg moczowych (9,5%).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyvgart podawanego podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa postaci dożylniej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych oraz w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono w Tab. 6 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$).

W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 6. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{c,d}	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem ^e	Często

^a Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu postaci do podania dożylnego

^b Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

^c Tylko podanie podskórne.

^d (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia)

^e Tylko podanie dożylnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W zbiorczym zestawie danych z dwóch badań klinicznych nad gMG z efgartigimodem alfa podawanym podskórnie (n = 168) wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła u 44,0% (n = 74) pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ciągu 24 godzin od podania u 78,4% (58/74) pacjentów i u 85,1% (63/74) z nich ustąpiły bez leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była

najwyższa w pierwszym cyklu leczenia, kiedy zgłoszono je u 36,3% (61/168) pacjentów, a następnie, w drugim, trzecim i czwartym cyklu leczenia, malała do, odpowiednio, 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) i 12,5% (10/80) pacjentów. W zbiorczym zestawie danych z 2 badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z CIDP, którym podawano w sposób ciągły efgartigimod alfa w postaci podskórnej, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 26% (61/235). Analiza w odstępach 3-miesięcznych wykazała, że odsetek uczestników z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był najwyższy w pierwszych 3 miesiącach leczenia (73 [22,2%] uczestników) i zmniejszał się w kolejnych 3-miesięcznych odstępach (zakres: od 0 do 17 [6,8%] uczestników)

Zakażenia

W badaniu ARGX-113-1704 kontrolowanym placebo, w którym efgartigimod alfa podawano dożylnie, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (u 10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (u 9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa dożylnie ($\leq$ stopnia 2. zgodnie z kryteriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Ogółem zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała w kolejnych cyklach leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

3.1.7 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi. Pierwszy cykl leczenia i pierwsze podanie drugiego cyklu leczenia musi wstrzykiwać pracownik służby zdrowia lub odbywać się pod jego nadzorem.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2026 r., efgartigimod alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań

w ampułkostrzykawce nie jest wymieniony w wykazie leków refundowanych. Efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach Programu Lekowego B.157 – „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii”.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla efgartigimodu alfa

Wnioskowana jest refundacja w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie 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. Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia zawiera program lekowy – patrz aneks 1.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Vyvgart® kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zestawienie wnioskowanych cen przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Ceny Vyvgart®.

Kategoria	Vyvgart®
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Odpłatność [%]	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	
Koszt NFZ [PLN]	

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 8. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 8. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla efgartigimodu alfa

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Vyvgart® w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce ze środków publicznych w leczeniu miastonii w ramach programu lekowego B.157.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację, dotyczącą zastosowania efgartigimodu alfa w leczeniu uogólnionej postaci miastennii – rekomendacja dotyczy postaci dożylniej.

Tab. 9. Wcześniejsze oceny AOTMiT dotyczące terapii miastennii uogólnionej.

Nr zlecenia	Oceniana interwencja	Grupa leków	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
69/2023	Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	Selektywne leki immunosupresyjne	Uogólniona postać miastennii (ICD-10: G70.0)	SPR 110/2023 Negatywne Uzasadnienie: • Lek dotychczas nie został ujęty w żadnych wytycznych terapii na świecie. • Obliczony ICUR jest kilkakrotnie powyżej progu opłacalności. • Lek jest w pełni refundowany tylko w jednym kraju Unii Europejskiej i EFTA.	Rekomendacja 105/2023 Negatywna

SPR – Stanowisko Rady Przejrzystości; ICUR – inkrementalny współczynnik koszt-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*); EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. *European Free Trade Association*).

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla efgartigimodu alfa stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastennii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Ze względu na to, że przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia dostępności technologii lekowej o dodatkową drogę podania, opis rekomendacji refundacyjnych ograniczono wyłącznie do tych, które odnoszą się do postaci podskórnej.

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 1.07.2026 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;

- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>.

Dodatkowo na etapie oceny wymagań minimalnych dodano rekomendację NTrådret 2024 (Szwecja) oraz Infarmed 2026 (Portugalia).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10 Rekomendacje refundacyjne dla efgartigimodu alfa w analizowanym wskazaniu.

Agencja	Wskazanie	Ocena
G-BA 2023, G-BA 2024 (Niemcy)	Uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG), u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). W 2023 r. przedmiotem oceny była dożylna postać efgartigimodu alfa, natomiast w 2024 r. oceniano postać podskórną produktu, tj. roztwór do wstrzykiwań.	Negatywna W 2023 r. Agencja na podstawie orzeczenia w ramach specjalnego trybu dla leków sierocych (ang. <i>orphan drugs</i>) wskazała na wykazane dodatkowe korzyści płynące z wprowadzenia preparatu Vyvgart IV. W 2024 r. po przekroczeniu progu sprzedaży 30 mln EUR rocznie przeprowadzono pełną ponowną ocenę HTA. Dotyczyła ona Vyvgart 1000 mg w postaci podskórnej (ang. <i>solution for injection</i>). Dodatkowa korzyść kliniczna efgartigimodu alfa nie została wykazana.
HAS 2024 (Francja)	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii, obejmującej leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, w leczeniu uogólnionej miastonii gravis (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR), u których utrzymują się objawy. Ocena dotyczyła roztworu do wstrzykiwań.	Pozytywna Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu do wykazu leków refundowanych dla pacjentów ambulatoryjnych oraz do wykazu leków refundowanych dla pacjentów hospitalizowanych. Komisja Przejrzystości uznaje, że produkt VYVGART 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań, nie zapewnia dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z produktem leczniczym VYVGART 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
HAS 2025 (Francja)	Leczenie uzupełniające wobec terapii standardowej obejmującej leki immunosupresyjne pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią autoimmunologicznej miastonii, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino (AChR) i u których utrzymują się objawy choroby. Ocena dotyczyła roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę.	Pozytywna Komisja wydała pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu VYVGART (efgartigimod alfa) 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę do podawania podskórnego, zarówno do wykazu leków refundowanych dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i do wykazu leków refundowanych dla pacjentów hospitalizowanych. Oceniany produkt leczniczy stanowi uzupełnienie gamy produktu i nie zapewnia żadnej dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z postaciami już wpisanymi do wykazu.
NICE 2025 (Wielka Brytania)	Uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino.	Negatywna

Agencja	Wskazanie	Ocena
	Ocena dotyczyła efgartigimodu w postaci dożyłnej – NICE wskazał, że postać SC zostanie uwzględniona w opracowywanej ocenie efgartigimodu alfa w gMG, bez wydawania osobnej rekomendacji dla tej drogi podania.	Dowody z badań klinicznych sugerują, że efgartigimod alfa w połączeniu ze standardowym leczeniem łagodzi objawy i poprawia zdolność pacjentów do wykonywania codziennych czynności w porównaniu z samym standardowym leczeniem. Nie ma jednak pewności czy uczestnicy badania odzwierciedlają osoby, które otrzymywałyby efgartigimod alfa w ramach NHS, ponieważ firma zaproponowała grupę docelową z cięższym przebiegiem choroby. Model ekonomiczny nie odzwierciedla dokładnie, w jaki sposób efgartigimod alfa byłby stosowany w NHS, tj. jako dodatkowa terapia w ścieżce leczenia. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności znacznie przekraczają poziom akceptowalnego wykorzystania zasobów NHS, uznawany przez NICE. Wynika to z faktu, że chociaż model firmy sugeruje niewielki wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość życia, wiąże się to ze znacznymi dodatkowymi kosztami, ponieważ efgartigimod alfa jest dodatkową terapią w ścieżce leczenia. Dlatego efgartigimod alfa nie jest zalecany. W przypadku podskórnej drogi podania efgartigimodu alfa uznano, że przygotowanie nowej oceny technologii medycznej nie jest konieczne. Opracowywane wytyczne dotyczące efgartigimodu alfa w leczeniu uogólnionej miastonii (ID4003) będą obejmowały również postać podskórną, jednak bez wydawania odrębnej rekomendacji, zgodnie ze standardową praktyką NICE [NICE efgartigimod SC].
PBS 2025 (Australia)	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią gravis (AChR-pozytywną), którzy pozostają objawowi pomimo stosowania standardowej terapii. Ocena dotyczyła roztworu do wstrzykiwań.	Pozytywna PBAC zarekomendował refundację EFG SC w leczeniu gMG na takich samych warunkach jak EFG IV, jako lek <i>Section 100 Highly Specialised Drug</i> z wymogiem uzyskania zgody: <i>Authority Required (Written/Online)</i>. Uznano, że twierdzenie kliniczne dotyczące nie gorszej skuteczności oraz nie gorszego bezpieczeństwa EFG SC względem EFG IV jest zasadne, biorąc pod uwagę przedstawione dane kliniczne, a także opinię TGA i EMA, zgodnie z którą postacie SC i IV są terapeutycznie równoważne. PBAC nie zaakceptował jednak prostego porównania kosztów tylko z EFG IV. Uznał, że EFG SC może zastępować także IVIg, zilukoplan, rawulizumab lub rozanoliksizumab, a ponieważ nie wykazano przewagi skuteczności lub bezpieczeństwa nad IVIg, cena powinna być ustalona analogicznie do innych leków w gMG rekomendowanych w marcu 2025 r. PBAC wskazał też na niepewność szacunków finansowych i zalecił objęcie EFG SC tym samym mechanizmem <i>Risk Sharing Arrangement</i> co inne leki w gMG.
PBS 2026 (Australia)	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Ocena dotyczyła roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (PFS, ang. <i>pre-filled syringe</i>)	Pozytywna PBAC z uznaniem przyjął opinie przekazane przez pracownika ochrony zdrowia oraz organizację, które podkreślały istotne i utrzymujące się obciążenie objawami doświadczane przez osoby z gMG. PBAC zarekomendował EFG PFS do finansowania w ramach sekcji 100, jako lek wysokospecjalistyczny, wydawany po uzyskaniu zgody w trybie <i>Authority Required (Written/Online)</i>. PBAC uznał, że twierdzenie o nie mniejszej skuteczności oraz nie gorszym profilu bezpieczeństwa EFG PFS w porównaniu z EFG SC i EFG IV jest uzasadnione. Jednocześnie PBAC odnotował, że brak jest danych potwierdzających przewagę kliniczną oraz zasadność wyższej ceny EFG PFS względem innych terapii rekomendowanych w gMG podczas posiedzeń PBAC w marcu 2025 r. i listopadzie 2025 r., tj. rawulizumabu, rozanoliksizumabu i zilukoplanu.

Agencja	Wskazanie	Ocena
		PBAC zarekomendował EFG PFS pod warunkiem ustalenia ceny zgodnej z ceną innych rekomendowanych leków stosowanych w gMG, przy czym wskazał, że 1 fiolka EFG PFS powinna być wyceniona równoważnie względem 1 fiolki EFG SC albo 2,4 fiolki EFG IV. PBAC zalecił również, aby EFG PFS został objęty porozumieniem dotyczącym podziału ryzyka, obowiązującym dla wcześniej rekomendowanych leków stosowanych w gMG.
NT-rådet 2024 (Szwecja)	Uzupełnienie terapii standardowej w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino. Ocena obejmuje Vyvgart w dwóch formach podania: IV i SC.	Negatywna Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych i Świadczeń Farmaceutycznych (TLV) ocenia, że przedstawiona przez producenta analiza farmakoekonomiczna, w której dożylna postać leku Vyvgart stosowana jako dodatek do standardowego leczenia porównywana jest ze standardowym leczeniem bez dodatkowej terapii, zawiera tak duże niepewności, że zamiast scenariusza podstawowego TLV przedstawia kilka analiz scenariuszowych. Niepewności wynikają z zastosowanego przez producenta modelowania i założeń dotyczących skuteczności klinicznej oraz wykorzystania specyficznych dla leczenia współczynników jakości życia. W analizach scenariuszowych koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla dożylnego Vyvgart wynosi od 22 do 56 milionów koron szwedzkich. Dla podskórnej postaci Vyvgart koszt ten oszacowano na 17-45 milionów koron szwedzkich za jeden uzyskany QALY. Koszt QALY znacznie przekracza koszt, który można uznać za rozsądny we wszystkich analizach scenariuszy. Pomimo niepewności w analizie ekonomicznej opieki zdrowotnej, istnieje zatem duża pewność w ocenie, że Vyvgart nie jest opłacalny. Zalecenia Rady Terytorium Północnego dla regionów obejmują trzy poziomy: lek powinien być stosowany, może być stosowany lub nie powinien być stosowany. W tym przypadku zalecenie jest takie, aby nie stosować leku Vyvgart, ponieważ nie jest on uważany za opłacalny.
Infarmed 2026 (Portugalia)	Uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią gravis (gMG), u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Ocena dotyczyła roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.	Pozytywna Porównania z komparatorami, tj. rytuksymabem i immunoglobulinami, wskazują na niemożliwość ilościowego określenia względnej korzyści terapeutycznej efgartigimodu, chociaż korzyść kliniczna pozostaje niepewna. W ramach oceny ekonomicznej produktu leczniczego Vyvgart przeprowadzono uproszczoną ocenę ekonomiczną z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów, aby ocenić odpowiednie koszty względem komparatora wybranego w ocenie farmakoterapeutycznej. Zgodnie z wynikami oceny farmakoterapeutycznej i ekonomicznej, a także po wynegocjowaniu korzystniejszych warunków dla SNS (port. <i>Serviço Nacional de Saúde</i>), dopuszcza się stosowanie produktu leczniczego w warunkach szpitalnych, z uwzględnieniem szczególnych cech produktu leczniczego i omawianej choroby, jak również jego wpływu na SNS.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS - Haute Autorité de Santé; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; NHS - National Health Service; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NT-rådet - Rada ds. Nowych Terapii, szwedzki organ ekspercki regionów (szw. *Rådet för nya terapier*); TLV - Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych i Świadczeń Farmaceutycznych (szw. *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*); INFARMED - portugalski urząd ds. leków i produktów zdrowotnych; SNS - portugalski publiczny system ochrony zdrowia (port. *Serviço Nacional de Saúde*); gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*); AChR - receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); SC - podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); IV - podanie dożylne (ang. *intravenous*); EFG - efgartigimod alfa; IVIg - immunoglobulina dożylna (ang. *intravenous immunoglobulin*); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life year*); TGA - Therapeutic Goods Administration; EMA - European Medicines Agency; RSA - porozumienie dotyczące podziału ryzyka, (ang. *Risk Sharing Arrangement*), PFS - ampułkostrzykawka (ang. *pre-filled syringe*).

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* [AOTMiT 2016].

W chwili obecnej w Polsce pacjenci z wnioskowanym wskazaniem leczenia są w ramach programu lekowego: B.157. W ramach powyższego programu refundowane są następujące substancje:

- rytuksymab;
- efgartigimod alfa w postaci roztworu do infuzji dożylniej;
- rawulizumab;
- rozanoliksyzumab.

Efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Jak wspomniano powyżej, efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej jest obecnie objęty refundacją w ramach programu lekowego B.157. Wnioskowana podskórna postać preparatu zawiera tę samą substancję czynną co postać dożylna oraz posiada to samo wskazanie rejestracyjne [ChPL Vyvgart], różniąc się wyłącznie drogą podania. W związku z tym dożylny efgartigimod alfa stanowi technologię opcjonalną względem wnioskowanej postaci podskórnej.

Należy podkreślić, że postać dożylna stanowi główny komparator dla postaci podskórnej:

- Obie formulacje zawierają tę samą substancję czynną - efgartigimod alfa - co oznacza, że ich działanie terapeutyczne w odniesieniu do leczenia uogólnionej miastonii jest zasadniczo porównywalne. Różnica pomiędzy nimi dotyczy jedynie drogi podania. Podskórna forma preparatu oferuje pacjentom bardziej wygodną i elastyczną metodę podania, w tym możliwość samodzielnego stosowania w warunkach domowych, bez konieczności każdorazowej wizyty w placówce medycznej.

- Dostępne dane kliniczne wskazują, że obie postacie leku charakteryzują się porównywalnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa. W konsekwencji można oczekiwać, że w praktyce klinicznej będą one traktowane jako równoważne opcje terapeutyczne, a wybór pomiędzy nimi będzie w dużej mierze zależał od preferencji pacjenta oraz organizacji procesu leczenia. Wprowadzenie postaci podskórnej nie zmienia zatem miejsca terapii w ścieżce leczenia, lecz stanowi alternatywny sposób podania tej samej technologii lekowej.
- Podskórna postać efgartigimodu alfa może dodatkowo ograniczyć konieczność wizyt w ośrodku oraz procedur związanych z infuzją dożylną, co potencjalnie zmniejsza obciążenia organizacyjne zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu ochrony zdrowia. W praktyce klinicznej należy zatem oczekiwać, że wprowadzenie postaci podskórnej będzie prowadzić przede wszystkim do zastępowania obecnie stosowanej postaci dożylnej efgartigimodu alfa.
- Zjawisko takie obserwowano również w przypadku innych terapii biologicznych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych, w których wprowadzenie postaci podskórnej prowadziło do stopniowego przechodzenia pacjentów z postaci dożylnych na podskórne, przy zachowaniu ogólnego wolumenu terapii. Przykładem jest rytuksymab, dla którego wprowadzenie postaci podskórnej (np. MabThera SC) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych oraz reumatoidalnego zapalenia stawów wiązało się ze zmianą preferencji pacjentów i lekarzy na rzecz tej formy podania, głównie ze względu na krótszy czas podania i większą wygodę stosowania [Jang 2021].

Rawulizumab

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Ultomiris], rawulizumab jest zarejestrowany do stosowania m.in. jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR). Lek objęty jest refundacją w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miasteny (G70.0)”. Zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikacja do leczenia rawulizumabem obejmuje pacjentów seropozytywnych (AChR+), u których utrzymują się objawy mimo wcześniejszej terapii. Dokumentacja medyczna powinna potwierdzać:

- stosowanie doustnych kortykosteroidów przez co najmniej 6 miesięcy, w tym minimum 3 miesiące w dawce odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu na dobę,
- leczenie dwoma niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (co najmniej jeden przez 12 miesięcy, drugi przez minimum 6 miesięcy),
- obecność utrzymujących się objawów istotnie wpływających na codzienne funkcjonowanie (co najmniej stopień IIa w klasyfikacji MGFA) oraz ciężkiego zaostrzenia wymagającego zastosowania terapii ratunkowej (IVIg lub plazmafereza) lub wystąpienia przełomu miastenicznego w ciągu ostatniego roku, lub przeciwwskazania do stosowania powyższych terapii,

Kwalifikacja obejmuje również pacjentów, u których udokumentowano przeciwwskazania do stosowania powyższych terapii albo brak ich tolerancji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa i rawulizumabem w ramach programu lekowego są spójne pod względem klinicznym.

Uwzględniając powyższe, a także fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują obie substancje na zbliżonym etapie schematu terapeutycznego (po niepowodzeniu leczenia standardowego), rawulizumab również uznano za technologię opcjonalną dla wnioskowanej substancji.

Rozanoliksyzumab

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Rystiggo], rozanoliksyzumab jest zarejestrowany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK). Lek ten od 1 lipca 2026 r. został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. Zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikacja do leczenia rozanoliksyzumabem obejmuje pacjentów posiadających dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), z utrzymującymi się objawami miastonii pomimo dotychczasowego leczenia, u których w wywiadzie udokumentowano:

- stosowanie doustnych kortykosteroidów przez co najmniej 6 miesięcy, w tym przez minimum 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu,
- stosowanie dwóch niesteroidowych leków immunosupresyjnych, z których jeden był stosowany przez co najmniej 12 miesięcy, a drugi przez co najmniej 6 miesięcy,
- utrzymywanie się objawów istotnie ograniczających codzienne funkcjonowanie (MGFA $\geq$ IIa) oraz wystąpienie ciężkiego zaostrzenia wymagającego leczenia ratunkowego (dożylne immunoglobuliny - IVIg lub plazmafereza) albo przetłomu miastenicznego w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii dostępnej w ramach programu lekowego,

lub u których udokumentowano przeciwwskazania do stosowania powyższych terapii albo brak ich tolerancji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa i rozanoliksyzumabem w ramach programu lekowego są spójne pod względem klinicznym. Ponadto wytyczne kliniczne często wymieniają rozanoliksyzumab obok efgartigimodu alfa jako lek ukierunkowany na receptor FcRn, stosowany jako leczenie dodane do terapii standardowej u pacjentów z uogólnioną miastenią po niepowodzeniu leczenia standardowego. Istotne jest również, że rozanoliksyzumab, podobnie jak wnioskowana postać efgartigimodu alfa, jest podawany podskórnie.

Uwzględniając powyższe, rozanoliksyzumab został uznany za technologię opcjonalną dla wnioskowanej substancji.

Rytuksymab

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego [ChPL Riximyo, ChPL Ruxience, ChPL Truxima], rytuksymab nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu miastenii. Wszelkie zastosowania rytuksymabu w leczeniu tej jednostki chorobowej mają charakter pozarejestacyjny (ang. *off-label*).

W analizowanych wytycznych klinicznych rytuksymab jest pozycjonowany przede wszystkim jako terapia biologiczna ukierunkowana na limfocyty B, znajdująca zastosowanie głównie u pacjentów z miastenią MuSK-Ab+ oraz w wybranych przypadkach choroby odpornej na leczenie standardowe. Nie jest on natomiast konsekwentnie wskazywany jako preferowana terapia celowana w populacji pacjentów z uogólnioną miastenią AChR-Ab+, dla której wytyczne częściej rekomendują leczenie ukierunkowane na receptor FcRn lub układ dopełniacza, w tym efgartigimod:

- Zgodnie z Międzynarodowym Konsensusem Ekspertów z 2020 r. rytuksymab może być rozważany jako wczesna opcja terapeutyczna u pacjentów z MuSK-MG, u których nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na początkową immunoterapię. W dokumencie podkreślono wysoką skuteczność rytuksymabu w tej podgrupie chorych, co znajduje również odzwierciedlenie w polskich rekomendacjach. Odmienne przedstawia się jego rola w populacji AChR-Ab+, w której skuteczność rytuksymabu pozostaje niejednoznaczna. W tej grupie lek może być rozważany przede wszystkim u pacjentów z chorobą oporną na inne leki immunosupresyjne lub u chorych nietolerujących terapii standardowej.
- Wytyczne GNS 2024 wyraźnie różnicują postępowanie terapeutyczne w zależności od statusu przeciwciał. W przypadku wysoko aktywnej AChR-Ab+ gMG wskazywane są inhibitory dopełniacza oraz modulatory FcRn, natomiast rytuksymab zachowuje szczególnie istotną pozycję w leczeniu MuSK-Ak+ MG, gdzie jest uznawany za ugruntowaną opcję terapeutyczną. GNS 2024 dopuszcza rozważenie rytuksymabu także w AChR-Ab+ MG, jednak nie pozycjonuje go na równi z terapiami zarejestrowanymi dla AChR-Ab+ gMG, tj. inhibitorami dopełniacza i modulatorami FcRn. Podobne podejście prezentują wytyczne belgijskie, greckie, włoskie i portugalskie, w których rytuksymab rekomendowany jest przede wszystkim u pacjentów z MuSK-Ab+ MG albo jako opcja off-label w wybranych przypadkach AChR-Ab+ gMG, najczęściej w sytuacji choroby odpornej lub nietolerancji leczenia standardowego.
- Wytyczne hiszpańskie SSN 2025, odnoszące się bezpośrednio do populacji AChR+ gMG, wskazują, że efgartigimod alfa oraz rawulizumab powinny być priorytetyzowane względem rytuksymabu. Uzasadnieniem dla takiego podejścia jest mniejsza ilość dostępnych dowodów naukowych dotyczących stosowania rytuksymabu u pacjentów z AChR+ gMG, a także większa częstość występowania działań niepożądanych w przypadku tej terapii.
- Relatywnie silniejszą pozycję rytuksymabu w leczeniu uogólnionej miastenii nadają wytyczne nordyckie Gilhus 2024 oraz brytyjskie ABN 2025. W dokumencie nordyckim rytuksymab wskazano jako alternatywną opcję immunosupresyjną pierwszej linii u pacjentów z AChR-Ab+ gMG. Z kolei w wytycznych brytyjskich podkreślono

możliwość jego wczesnego zastosowania, zwłaszcza w pierwszym roku od początku uogólnionej postaci choroby.

Podsumowując, rytuksymab nie jest pozycjonowany jako równorzędna ani preferowana alternatywa dla efgartigimodu w ocenianej populacji pacjentów z AChR-Ab+ gMG. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono rytuksymabu jako technologii opcjonalnej.

Zilukoplan

W wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem wymieniany jest również zilukoplan. Produkt leczniczy Zilbrysq® przeszedł w 2026 r. pełną ocenę HTA i uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla stosowania w ramach programu lekowego B.157. Obecnie nie jest jednak refundowany w Polsce, dlatego nie stanowi elementu aktualnej praktyki klinicznej, a tym samym nie stanowi technologii opcjonalnej względem wnioskowanej substancji.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Wybór tej postaci jako komparatora dla ocenianej formy efgartigimodu alfa w ampułkostrzykawce jest uzasadniony, ponieważ obie formułacje zawierają ten sam składnik aktywny, są dopuszczone do obrotu w tym samym wskazaniu terapeutycznym i różnią się jedynie drogą podania.
Rawulizumab	Kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa i rawulizumabem w ramach programu lekowego są spójne pod względem klinicznym, a wytyczne kliniczne pozycjonują obie substancje na zbliżonym etapie schematu terapeutycznego, w związku z czym rawulizumab uznano za technologię opcjonalną dla wnioskowanej substancji.
Rozanoliksyzumab	Kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa i rozanoliksyzumabem w ramach programu lekowego są spójne pod względem klinicznym, a wytyczne kliniczne wymieniają rozanoliksyzumab obok efgartigimodu alfa jako lek ukierunkowany na receptor FcRn stosowany po niepowodzeniu leczenia standardowego. Ponadto rozanoliksyzumab, podobnie jak wnioskowana postać efgartigimodu alfa, należy do tej samej klasy leków ukierunkowanych na receptor FcRn oraz jest podawany podskórnie, co dodatkowo uzasadnia jego uznanie za technologię opcjonalną dla wnioskowanej substancji.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w rozdziale 4.1, technologiami opcjonalnymi wyselekcjonowanymi dla efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce są:

- efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji,
- rawulizumab,
- rozanoliksyzumab.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie w leczeniu miastenii finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.157:
 - rytuksymab;
 - efgartigimod alfa;
 - rawulizumab;
 - rozanoliksyzumab;
- w ramach programu lekowego B.67:
 - immunoglobulina ludzka normalna;
- w ramach refundacji aptecznej w ramach zarejestrowanego wskazania:
 - bromek pirydostygminy;
- w ramach refundacji aptecznej w ramach wskazania pozarejestacyjnego:
 - takrolimus;
 - prednizon;
 - mykofenolan mofetylu.

Zgodnie z powyższym obwieszczeniem ustalono zatem, że w chwili obecnej w Polsce, pacjenci z miastenią leczeni są w ramach programów lekowych B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii i B.67. Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych. W ramach programu B.67 leczy się pacjentów w stanie zaostrzenia, z niestabilną chorobą lub w stanie zagrożenia życia, a więc w innej sytuacji klinicznej niż wnioskowana. Bromek pirydostygminy wchodzi w skład leczenia standardowego, natomiast takrolimus, prednizon i mykofenolan mofetylu nie są zarejestrowane we wskazaniu, jakim jest miastenia, a ich zastosowanie u pacjentów z miastenią nie jest uregulowane prawnie.

Określenie sposobu i poziomu finansowania

W Tab. 12 zestawiono sposób i poziom finansowania leków refundowanych obecnie w Polsce w leczeniu miastenii – dane z aktualnego Obwieszczenia MZ. Uwzględniono jedynie te substancje, które stanowią technologie opcjonalne dla wnioskowanego leku.

Tab. 12. Sposób i poziom finansowania uwzględnionych technologii opcjonalnych – refundacja w ramach programu lekowego B.157.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Efgartigimod alfa	Vyvgart, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. 20 ml	04150179912881	2026-04-01	2 lata	1297.0, Efgartigimod alfa	25851,45	27919,57	29594,74	29594,74	B.157.	bezpłatny	0
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1 fiol. 11 ml	05391527740162	<1>2025-10-01/<2>2025-01-01	2 lata	1285.0, Ravulizumab	71401,00	77113,08	79273,08	79273,08	<1>B.95.; B.96.;<2>B.157.	bezpłatny	0
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 3 ml	05391527740179	<1>2025-10-01/<2>2025-01-01	2 lata	1285.0, Ravulizumab	19473,00	21030,84	22292,69	22292,69	<1>B.95.; B.96.;<2>B.157.	bezpłatny	0
Rozanolixizumabum	Rystigo, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml	1 fiol. 2 ml	05413787222551	2026-07-01	2 lata	1359.0, Rozanoliksyzumab	34357,27	37105,85	39265,85	38565,29	B.157.	bezpłatny	0
Rozanolixizumabum	Rystigo, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml	1 fiol. 3 ml	05413787222780	2026-07-01	2 lata	1359.0, Rozanoliksyzumab	51562,90	55687,93	57847,93	57847,93	B.157.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Efgartigimod alfa - postać dożylna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku efgartigimod alfa – postać dożylna. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 13 podsumowano charakterystykę leku [ChPL Vyvgart].

Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – efgartigimod alfa – postać dożylna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – Numer GTIN	Vyvgart, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 04150179912881
Kod ATC	L04AA58
Substancja czynna	Efgartigimod alfa
Wskazanie	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholiny (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Źródło: ChPL Vyvgart

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.

U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew.

Pominięta dawka

Jeśli zaplanowany wlew nie jest możliwy, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub do 3 dni po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia. Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. Przed podaniem efgartigimodu alfa należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na infuzję i reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem.

Podawanie

- Przed podaniem sprawdzić wzrokowo roztwór pod kątem obecności cząstek stałych.
- Podać poprzez wlew łącznie 125 ml rozcieńczonego produktu leczniczego w ciągu 1 godziny, z użyciem filtra 0,2 µm. Podać cały roztwór, na końcu przepłukując linię roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

- Produkt leczniczy Vyvgart należy podawać niezwłocznie po rozcieńczeniu, a wlew rozcieńczonego roztworu należy zakończyć w ciągu 4 godzin od rozcieńczenia.
- Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania przez 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C. Z punktu widzenia mikrobiologii produkt należy niezwłocznie zużyć, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik. Nie zamrażać. Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Wlew należy zakończyć w ciągu 4 godzin od wyjęcia z lodówki. Rozcieńczonego produktu leczniczego nie należy podgrzewać w żaden inny sposób niż poprzez odczekanie, aż osiągnie temperaturę otoczenia.
- W razie wystąpienia reakcji na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym.
- Nie należy wstrzykiwać do portów bocznych infuzji ani mieszać z produktem Vyvgart innych produktów leczniczych.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA58

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholiny (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa. W razie przedawkowania nie oczekuje się, że mogące wystąpić działania niepożądane będą różnić się od tych, które można zaobserwować przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (odpowiednio: 10,7% i 9,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyvgart oceniono u 167 pacjentów z gMG w badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w związku z efgartigimodem alfa.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^a	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból związany z zabiegiem	Często

^a Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu postaci do podania dożylnego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa ($\leq$ stopnia 2. zgodnie z kryteriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Ogólnie, zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Efgartigimod alfa musi być podawany przez pracownika służby zdrowia i pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

4.3.2 Rawulizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku rawulizumab. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę leku [ChPL Ultomiris].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – rawulizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – Numer GTIN	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg, 1 fiol. 11 ml, Numer GTIN: 05391527740162 Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 3 ml, Numer GTIN: 05391527740179
Kod ATC	L04A J02
Substancja czynna	Rawulizumab
Wskazanie	Terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. <i>anti-acetylcholine receptor</i> , AChR).
Dawkowanie	Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej
Droga podania	Podanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. <i>membrane attack complex</i> , MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

Źródło: ChPL Ultomiris

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:

- u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR).

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4).

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Uwzględniono schemat dawkowania opisany w przypadku leczenia miastonii

Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożyłnej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w tabeli poniżej. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

Tab. 16. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą.

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 40 do < 60	2400	3000	Co 8 tygodni

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥60 do <100	2700	3300	Co 8 tygodni
≥100	3000	3600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem, znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 17. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem.

Populacja	Dawka nasycająca rawulizumabu w oparciu o masę ciała	Czas podania pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu w oparciu o masę ciała
Pacjenci obecnie nieleczeni rawulizumabem lub ekulizumabem	Na początku leczenia	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem	W porze przyjęcia następnej zaplanowanej dawki ekulizumabu	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu

U pacjentów dorosłych z gMG leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego.

Rawulizumabu nie badano u pacjentów z gMG klasy V wg MGFA.

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PE), plazmaferezy (ang. plasmapheresis, PP) lub dożylnego preparatu immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin, IVIg)

Wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu.

Tab. 18. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg.

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
od ≥40 do <60	2400	1200	600
	3000	1500	
od ≥60 do <100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥100	3000	1500	600
	3600	1800	
Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu		W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP	W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg

IVIg - dożylny preparat immunoglobulin; kg - kilogram; PE - wymiana osocza, PP - plazmafereza.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie

ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylniej

Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Po podaniu produktu leczniczego Ultomiris należy przepłukać całą linię 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zgodnym z USP.

Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała.

Tab. 19. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris.

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	2400	45(0,8)	3000	55(0,9)
od ≥60 do <100	2700	35(0,6)	3300	40(0,7)
≥100	3000	25(0,4)	3600	30(0,5)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

Tab. 20. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris.

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	15(0,25)
	1200	25(0,42)
	1500	30(0,50)
od ≥60 do <100	600	12(0,20)
	1500	22(0,36)

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
≥100	1800	25(0,42)
	600	10(0,17)
	1500	15(0,25)
	1800	17(0,28)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04A J02

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. *membrane attack complex*, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia.
- Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

4.3.2.5 Przedawkowanie

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy natychmiast przerwać infuzję, a pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu są: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe, oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tab. 21. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła		Zakażenie meningokokowe ^b , rozsiane zakażenie gonokokowe ^c
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ^e	Reakcja anafilaktyczna ^d
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha	Wymioty, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, świąd, wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	Ból mięśni, kurcze mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja związana z infuzją	

^a Zakażenie dróg moczowych jest terminem zbiorczym obejmującym preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez *Escherichia*”.

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”.

^c Rozsiane zakażenie gonokokowe obejmuje preferowane terminy „rozsiane zakażenie gonokokowe” i „zakażenie gonokokowe”.

^d Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^e Nadwrażliwość jest terminem zbiorczym dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związkiem przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa/zapalenie mózgu

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z PNH lub NMOSD i byli wcześniej zaszczepieni.

U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały często ($\geq 1\%$). Zdarzenia te, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowym charakterze, obejmowały ból pleców, ból brzucha, kurcze mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dreszcze, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość (reakcja alergiczna), zaburzenia smaku i senność. Te reakcje nie wymagały przerwania leczenia rawulizumabem.

Immunogenność

W badaniach pacjentów dorosłych z PNH (N = 475), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N = 13), badaniach pacjentów z aHUS (N = 89), badaniu pacjentów z gMG (N = 86) i w badaniu pacjentów z NMOSD (N = 58) stwierdzono 2 (0,3%) przypadki występowania przeciwciał przeciwciekowych w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego pacjenta dorosłego z PNH i u jednego pacjenta dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwciekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Uogólniona miastenia rzekomoporażna (gMG) - rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z gMG.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

4.3.3 Rozanoliksyzumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku rozanoliksyzumab. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 22 podsumowano charakterystykę leku [ChPL Rystiggo].

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – rozanoliksyzumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – Numer GTIN	Rystiggo, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml, Numer GTIN: 05413787222551 Rystiggo, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, Numer GTIN: 05413787222780
Kod ATC	L04AL02
Substancja czynna	Rozanoliksyzumab
Wskazanie	Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG, ang. <i>generalised myasthenia gravis</i>) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR, ang. <i>acetylcholine receptor</i>) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (MuSK, ang. <i>muscle-specific tyrosine kinase</i>).
Dawkowanie	Cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta: • ≥ 35 do < 50 kg: 280 mg (2 ml) tygodniowo

	• ≥ 50 do < 70 kg: 420 mg (3 ml) tygodniowo • ≥ 70 do < 100 kg: 560 mg (4 ml) tygodniowo • ≥ 100 kg: 840 mg (6 ml) tygodniowo Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG. Dane kliniczne dotyczące rozanoliksyzumabu nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie albuminy, która wiąże się w innym miejscu z FcRn.

Źródło: ChPL Rystiggo

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG, ang. *generalised myasthenia gravis*) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR, ang. *acetylcholine receptor*) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (MuSK, ang. *muscle-specific tyrosine kinase*).

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecaną całkowitą tygodniową dawkę rozanoliksyzumabu w zależności od masy ciała pacjenta. Do uzyskania odpowiedniej objętości do podania może być potrzebna jedna fiolka lub większa ich liczba, w zależności od dostępnych rozmiarów fiolek.

Tab. 23. Schemat dawkowania rozanoliksyzumabu w oparciu o masę ciała pacjenta.

Masa ciała	≥ 35 do < 50 kg	≥ 50 do < 70 kg	≥ 70 do < 100 kg	≥ 100 kg
Dawka tygodniowa (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Dawka tygodniowa (ml)	2 ml*	3 ml*	4 ml*	6 ml*

*Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 140 mg rozanoliksyzumabu. Każda fiolka zawiera dodatkową objętość przeznaczoną do wstępnego wypełnienia linii infuzyjnej.

Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić, w zależności od pacjenta. W ramach programu rozwoju klinicznego, u większości pacjentów występowały, pomiędzy cyklami, przerwy bez leczenia wynoszące od 4 do 13 tygodni. Około 10% pacjentów miało przerwy pomiędzy cyklami leczenia, trwające krócej niż 4 tygodnie.

W przypadku pominięcia zaplanowanej infuzji rozanoliksyzumab można podać do 4 dni po zaplanowanym terminie. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rozanoliksyzumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Zaleca się podawanie rozanoliksyzumabu podskórnie, najlepiej w dolny prawy lub dolny lewy kwadrant brzucha, poniżej linii pępka. Infuzji nie należy podawać w miejscach, gdzie skóra jest tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała.

Podczas podawania pierwszego cyklu leczenia i podawania pierwszej dawki drugiego cyklu leczenia rozanoliksyzumabem należy dysponować zestawem leków do podania w wypadku wystąpienia reakcji związanych ze wstrzyknięciem lub reakcji nadwrażliwości.

Produkt leczniczy Rystiggo można podawać:

- stosując pompę infuzyjną (zwaną również jako pompa strzykawkowa), lub
- ręcznie, korzystając ze strzykawki

Produkt leczniczy Rystiggo może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna zgodnie z instrukcją użycia i po uprzednim przeszkoleniu w zakresie podawania infuzji podskórnych przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

Infuzja z użyciem pompy

Należy stosować pompy infuzyjne, strzykawki i zestawy infuzyjne odpowiednie do podskórnego podawania produktów leczniczych.

W przypadku zastosowania pompy bez funkcji programowania przed podaniem należy dostosować objętość produktu w strzykawce do przepisanej dawki.

W przypadku pompy infuzyjnej rozanoliksyzumab należy podawać przy stałej prędkości przepływu nieprzekraczającej 20 ml/h.

Wstrzyknięcie podawane ręcznie za pomocą strzykawki

Należy stosować strzykawki i zestawy infuzyjne służące do podskórnego podawania produktów leczniczych.

Przed podaniem należy dostosować objętość produktu w strzykawce do przepisanej dawki.

Podawanie rozanoliksyzumabu za pomocą strzykawki powinno być prowadzone z komfortową dla pacjenta prędkością przepływu. W badaniach klinicznych czas trwania infuzji podawanej ręcznie wahał się od 1 do 30 minut, przy medianie wynoszącej 5 minut na pacjenta. Ten zakres czasu trwania infuzji może być wskazówką dla pacjenta lub opiekuna podczas szkolenia.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory noworodkowego receptora fragmentu krystalizującego (FcRn), kod ATC: L04AL02.

Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki.

Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG. Dane kliniczne dotyczące rozanoliksyzumabu nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie albuminy, która wiąże się w innym miejscu z FcRn.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących objawów związanych z przedawkowaniem. Pojedyncza dawka podskórna do 20 mg/kg.mc. (2162 mg) i cotygodniowe dawki podskórne ≈10 mg/kg mc. (1120 mg) przez okres do 52 tygodni były podawane zgodnie z protokołem w badaniach klinicznych bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę.

W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wszelkich działań niepożądanych i niezwłoczne podjęcie odpowiednich działań wspomagających.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (48,4%), biegunka (25,0%) i gorączka (12,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących gMG, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (SOC) MedDRA w tabeli poniżej. W obrębie każdej klasy układów i narządów reakcje niepożądane są wymienione według częstotliwości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących reakcji.

Kategorie częstości definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kategorie częstości definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Wykaz działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹	Często
	Zakażenie wirusem Herpes ⁶	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ²	Bardzo często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności*	Często
	Wymioty*	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ³	Często
	Obrzęk naczynioruchowy ⁴	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁵	Często

¹ Obejmuje przypadki zapalenia nosogardzieli

² Obejmuje ból głowy i migrenę

³ Obejmuje wysypkę, wysypkę grudkową i wysypkę rumieniową

⁴ Obejmuje obrzęk języka

⁵ Obejmuje wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję alergiczną, rumień, zapalenie, dyskomfort oraz rumień i ból w miejscu infuzji

⁶ Obejmuje przypadki półpaśca, opryszczki zwykłej i jamy ustnej

* Ze spontanicznych zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból głowy

W badaniu MG0003 ból głowy był najczęstszą reakcją zgłoszoną odpowiednio u 31 (48,4 %) i 13 (19,4%) pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem i placebo. Ból głowy występował

najczęściej po pierwszej infuzji rozanoliksyzumabu i w ciągu 1 do 4 dni po infuzji. Z wyjątkiem 1 przypadku (1,6%) ciężkiego bólu głowy, wszystkie pozostałe bóle głowy miały nasilenie łagodne (28,1% [n=18]) lub 8 umiarkowane (18,8% [n=12]) i nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania bólu głowy przy powtarzanym leczeniu cyklicznym.

4.3.3.7 Kompetencje personelu

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i nadzorowane przez specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub neurozapalnymi.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *Clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności:
 - 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;
- parametry farmakodynamiczne porównujące efgartigimod alfa podskórny i dożylny:
 - zmiana całkowitego poziomu IgG względem wartości wyjściowej;
 - zmiana poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin;
- jakość życia;
- z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Wyselekcjonowane skale oceny natężenia choroby są skalami zwalidowanymi i powszechnie stosowanymi w ocenie miastenii.

Wymienione parametry farmakodynamiczne stanowią istotne markery efektu biologicznego efgartigimodu alfa, odzwierciedlające jego mechanizm działania. W związku z tym, że mechanizm farmakologiczny leku jest niezależny od drogi podania, założono brak istotnych różnic w zakresie obserwowanych zmian tych parametrów pomiędzy postacią podskórną a dożylną efgartigimodu alfa.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 25. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL	Krytyczna	7
Odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL	Krytyczna	7
Zdarzenia niepożądane	Istotna	6
Poważne zdarzenia niepożądane	Istotna	6

5.1 Skale używane do oceny miastennii i kwestionariusze oceny efektywności terapii

5.1.1 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 miastennii (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. 26. 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

5.1.2 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. 27 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
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 polykania (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
Całociowy wynik QMG	0-39			

KgW - kilogramo-wat; sek - sekunda;

5.1.3 Kwestionariusz MGC

Skala Myasthenia Gravis Composite została zwalidowana jako wynik pomiaru objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentów z miastenią gravis (MG).

Kryteria wymagają przedstawienia wyniku obliczonego przez wypełnienie każdej sekcji w tabeli po ocenie zarówno badania lekarskiego, jak i objawów przedmiotowych i podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta.

Tab. 28. Kwestionariusz MGC.

Parametr	Punktacja
Opadanie powiek przy patrzeniu w górę (badanie lekarskie)	
≥ 45 sekund	0 pkt
11 - 45 sekund	1 pkt
1 - 10 sekund	2 pkt
Natychmiastowe	3 pkt
Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok, w lewo lub w prawo (badanie lekarskie)	
≥ 45 sekund	0 pkt
11 - 45 sekund	1 pkt
1 - 10 sekund	3 pkt
Natychmiastowe	4 pkt
Zamykanie oczu (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły)	0 pkt
Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami)	1 pkt
Ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać otwartych oczu)	2 pkt
Mowa (historia pacjenta)	
Prawidłowa	0 pkt
Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa	2 pkt
Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała	4 pkt
Mowa trudna do zrozumienia	6 pkt
Żucie (historia pacjenta)	
Prawidłowe	0 pkt
Zmęczenie przy przeżuwanie stałego pokarmu	2 pkt
Zmęczenie przy przeżuwaniu miękkiego pokarmu	4 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
Polykanie (historia pacjenta)	
Prawidłowe	0 pkt
Rzadkie epizody zadławienia lub trudności z polykaniem	2 pkt
Częste problemy z polykaniem, itp. konieczność zmian w diecie	5 pkt
Zgłębnik żołądkowy	6 pkt
Oddychanie (uważa się, że może być spowodowane przez MG)	
Prawidłowe	0 pkt
Duszność podczas wysiłku	2 pkt
Duszność w spoczynku	4 pkt
Zależność od respiratora	9 pkt
Zgięcie lub wyprost szyi (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	1 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, ±15%)	3 pkt*
Ciężkie osłabienie	4 pkt
Odwodzenie ramienia (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	2 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, ±15%)	4 pkt*
Ciężkie osłabienie	5 pkt

Parametr	Punktacja
Zgięcie biodra (badanie lekarskie)	
Prawidłowe	0 pkt
Niewielkie osłabienie	2 pkt
Umiarkowane osłabienie (tj. ok. 50%, $\pm 15\%$)	4 pkt*
Ciężkie osłabienie	5 pkt

*Umiarkowane osłabienie dla elementów szyi i kończyn powinno być interpretowane jako osłabienie, które wnosi ok. 50% $\pm 15\%$ oczekiwanej normalnej siły. Każde osłabienie łagodniejsze niż to byłoby łagodne, a każde osłabienie poważniejsze niż to byłoby klasyfikowane jako poważne.

5.1.4 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 pozycjami MG-QOL 15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL i 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 wypełniony przez pacjenta lub podany przez lekarza lub przeszkolony personel kliniki lub koordynatora badania [myasthenia.org].

Wygląd kwestionariusza MG-QoL-15r przedstawiono w poniższej tabeli. 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. 29 Kwestionariusz MG-QoL-15r.

	Wcale	Trochę	Bardzo
	0	1	2
Jestem sfrustrowany moją MG.			
Mam problem z używaniem oczu.			
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 - miastenia (ang. *Myasthenia gravis*)

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej zostaną włączone poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące efgartigimod alfa z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi lub w przypadku braku ww. doniesień – badania obserwacyjne. Uwzględnione zostaną również opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie efgartigimodu alfa w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania efgartigimodu alfa (Vyvgart®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), stosujących standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *Population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. 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)	Stosowane jako leczenie dodane do standardowego postępowania leczniczego: - Efgartigimod alfa (preparat Vyvgart®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji - Rawulizumab (preparat Ultomiris®) - Rozanoliksyzumab (preparat Rystiggo®)
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:

Kryterium	Charakterystyka
	• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • 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 acetylocholiny (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*).

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie miastonii uogólnionej (myasthenia gravis, MG), według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV; 3) całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaoocznych; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 1.1. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastonii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymanie leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. 1. Dawkowanie efgartigimodu alfa – postać podskórna Zalecana dawka to 1 000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) ocena stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL wraz z określeniem wartości w punkcie początkowym; 2) w przypadku braku wcześniejszego wyniku oznaczenie statusu serologicznego miastonii; 3) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; 5) morfologia krwi z rozmazem; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; <u>dotyczy terapii rytuksymabem:</u> 8) oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM; 9) oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20; 10) badanie CRP; 11) test na obecność HBsAg; 12) oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV; 13) badanie ogólne moczu; 14) test Quantiferon; 15) badanie EKG;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA$\geq$IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii, lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak przeciwwskazań do stosowania efgartigimodu alfa zgodnie z aktualną ChPL. Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.1. muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod		16) w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV, Quantiferon konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych; 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Przed rozpoczęciem cyklu leczenia efgartigimodem alfa należy wykonać: 1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) morfologię krwi z rozmazem. Maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia konsultacja neurologiczna z oceną konieczności podania drugiego cyklu leczenia. Oceny skuteczności leczenia na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL dokonuje się po drugim i każdym kolejnym cyklu leczenia. Ocenę skuteczności leczenia należy wykonać po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia cyklu leczenia jednak nie później niż po 12 tygodniach. 3. Monitorowanie programu 1) ocena skuteczności: a) wskaźniki efektywności:

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia efgartigimodem alfa spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu lekowego, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego określonymi w punkcie 3. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) w przypadku terapii efgartigimodem alfa brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia; 3) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia; 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 5) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;		- zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości w punkcie początkowym; 2) ocena bezpieczeństwa a) monitorowanie działań niepożądanych; 3) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 4) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym, b) wynik w skali MG-ADL podczas oceny skuteczności; 5) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. 4. Zmiana leczenia Zmiana terapii z efgartigimodu alfa na rawulizumab oraz z rawulizumabu na efgartigimod alfa jest możliwa w przypadku: 1) wystąpienia przeciwwskazań zgodnych z aktualną ChPL; 2) braku skuteczności opisanej w pkt. 3.; przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do danej terapii. Dodatkowo należy podkreślić, że pacjenci aktualnie stosujący efgartigimod alfa w postaci dożylniej mogą zostać bezpiecznie przełączeni na podskórną formę podania leku, z możliwością powrotu do terapii dożylniej w zależności od potrzeb klinicznych. Przy zmianie terapii do oceny skuteczności należy wziąć pod uwagę okres przed rozpoczęciem leczenia substancją, która stosowana była przed zmianą.		

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba pacjentów z danymi ASE z badania Johnson 2021.	19
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka poszczególnych klas miastennii gravis.	12
Tab. 2. Miastenia gravis - zapadalność i chorobowość w roku 2018 w Polsce [Sobieszczyk 2021].	15
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	22
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	39
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	40
Tab. 6. Działania niepożądane.	43
Tab. 7. Ceny Vyvgart®.	45
Tab. 8. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	46
Tab. 9. Wcześniejsze oceny AOTMiT dotyczące terapii miastennii uogólnionej.	47
Tab. 10 Rekomendacje refundacyjne dla efgartigimodu alfa w analizowanym wskazaniu.	48
Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów.	56
Tab. 12. Sposób i poziom finansowania uwzględnionych technologii opcjonalnych – refundacja w ramach programu lekowego B.157.	58
Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – efgartigimod alfa – postać dożylna.	59
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w związku z efgartigimodem alfa.	62
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – rawulizumab.	63
Tab. 16. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą.	64
Tab. 17. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem.	65
Tab. 18. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg.	65
Tab. 19. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris.	66
Tab. 20. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris.	66
Tab. 21. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	68
Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – rozanoliksyzumab.	69
Tab. 23. Schemat dawkowania rozanoliksyzumabu w oparciu o masę ciała pacjenta.	70
Tab. 24. Wykaz działań niepożądanych.	73
Tab. 25. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	76
Tab. 26. Kwestionariusz MG-ADL.	76
Tab. 27 Kwestionariusz QMG.	77
Tab. 28. Kwestionariusz MGC.	78
Tab. 29 Kwestionariusz MG-QoL-15r.	79
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	81

Bibliografia

- Alhaidar 2022** Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022 Mar 14;11(6):1597.
- ABN 2025** Jacob S, Farrugia ME, Hewamadduma C, Norwood F, Hill M, Leite MI, McConville JP, Pinto AA, Spillane J, Sussman J, Viegas S. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). *Pract Neurol*. 2025 Sep 12;25(5):422-437.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/>, dostęp: 27.02.2026.
- Baranowski 2019** Baranowski D. Ocena różnych wariantów leczenia immunosupresyjnego w zapobieganiu zaostrzeniom i kontrolowaniu nasilenia objawów miastonii ze szczególnym uwzględnieniem postaci ocznej. Repozytorium Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.
- Berrih-Aknin 2014** Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014 Aug;52:90-100.
- Bleecker 2024** De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, Claeys KG. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta Neurol Belg*. 2024 Aug;124(4):1371-1383.
- Boldingh 2015** Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, Verschuuren JJ, Tallaksen CM. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis - results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Aug 1;13:115.
- ChPL Riximyo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo®. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170615137951/anx_137951_pl.pdf, dostęp: 2.07.2026.
- ChPL Ruxience** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruxience®. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210820152476/anx_152476_pl.pdf, dostęp: 2.07.2026.
- ChPL Rystiggo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rystiggo®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 30.06.2026.
- ChPL Truxima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Truxima®. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190719145483/anx_145483_pl.pdf, dostęp: 2.07.2026.
- ChPL Ultomiris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 30.06.2026.
- ChPL Vyvgart** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyvgart®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 30.06.2026.
- Cruz 2026** Cruz S, Matos A, Braz L, Falcão Campos C, Cerqueira J, Medeiros L, Santos E, Santos L, Veiga A. Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. *Acta Med Port*. 2026 Jan 2;39(1):62-75.
- Cutter 2019** Cutter G, Xin H, Aban I, Burns TM, Allman PH, Farzaneh-Far R, Duda PW, Kaminski HJ. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. *Muscle Nerve*. 2019 Dec;60(6):707-715.

Emeryk-Szajewska 2008	Emeryk Szajewska B; Diagnostyka elektrofizjologiczna w miastennii i zespołach miastennicznych. Pol. Przegl. Neurol 2008;4; Suppl.A:79-81.
Fionda 2026	Fionda L, Alboini PE, Antozzi C, Bonifati DM, Damato V, Habetswallner F, Inghilleri M, Iorio R, Liguori R, Maestri Tassoni M, Maggi L, Mantegazza R, Massa R, Pegoraro E, Rodolico C, Pino M, Antonini G, Evoli A. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol Sci. 2026 Mar 20;47(4):353.
G-BA 2023	Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/871/ , dostęp: 30.09.2025.
G-BA 2024	Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1070/ , dostęp: 30.09.2025.
Gerischer 2025	Gerischer L, Doksani P, Hoffmann S, Meisel A. New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making. BioDrugs. 2025 Mar;39(2):185-213. doi: 10.1007/s40259-024-00701-1.
Gilhus 2024	Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol. 2024 May;31(5):e16229.
GNS 2024	Wiendl H., Meisel A., Marx A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Dostęp online: https://www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome , dostęp: 26.02.2026.
Grob 2008	Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149
Hansen 2016	Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, Andersen H. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. Muscle Nerve. 2016 Jan;53(1):73-7.
HAS 2024	Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516792/en/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenia , dostęp: 30.09.2025.
HAS 2025	Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3632389/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie , dostęp: 26.02.2025.
HNS 2025	Chroni E, Zouvelou V, Dardiotis E, Konitiotis S, Heliopoulos I, Tsvigoulis G, Kimiskidis VK. Treatment recommendations for myasthenia gravis: a consensus paper of the Hellenic Neurological Society. Arch Clin Neurol. 2025;34(2):18-50.
Howard 2021	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. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536.
Imai 2015	Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. Muscle Nerve. (2015) 51:692-6.
Infarmed 2026	Relatório de avaliação de financiamento público de Vyvgart (Efgartigimod alfa), INFARMED, I.P Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS), 2026. Dostęp online: https://www.infarmed.pt/web/infarmed , dostęp: 1.07.2026.
Jang 2021	Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. BioDrugs. 2021 Jan;35(1):89-101.
Janiec 2006	Kompendium farmakologii. Janiec W (red). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.

- Johnson 2021** Johnson S, Katyal N, Narula N, Govindarajan R. Adverse Side Effects Associated with Corticosteroid Therapy: A Study in 39 Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Med Sci Monit.* 2021 Oct 28;27:e933296
- Kaminski 2022** Kaminski HJ, Denk J. Corticosteroid Treatment-Resistance in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2022 Apr 25; 13:886625.
- Kostera-Pruszczyk 2013** Kostera-Pruszczyk A; Postępowanie terapeutyczne w miastonii. *Pol. Przegl. Neurol* 2013;9(1):11-15.
- Kuks 1998** Kuks BM, Skallebaek D. Plasmapheresis in Myasthenia Gravis.¹¹This paper has been presented at a symposium on behalf of the 20th anniversary of the Red Cross Blood Bank "Zuid-West Nederland" (head: dr J.Ph.H.B. Sybesma) on November 27th, 1997. A survey, *Transfusion Science*, Volume 19, Issue 2, 1998, Pages 129-136.
- Lehnerer 2021** Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, Stascheit F, Krause M, Hoffmann S, Meisel A. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):3050-3063.
- Narayana swami 2020** Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021 Jan 19;96(3):114-122.
- neurocor. pl** Dostęp online: <https://neurocor.pl/efgartigimod-nowy-lek-zarejestrowany-w-miastenia-gravis/>, dostęp: 29.09.2025.
- NICE 2025** Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1069>, dostęp: 30.09.2025.
- NICE efgartigi mod SC** Subcutaneous efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis [TSID11835]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta11291>, dostęp: 30.06.2026.
- NORD 2024** National Organization for Rare Disorders. Myasthenia Gravis. Last updated: 10.01.2024. Dostęp online: <https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/#therapies>, dostęp: 25.07.2025.
- NT-rådet 2024** Vyvgart (efgartigimod alfa) vid generaliserad myasthenia gravis (gMG) NT-rådets yttrande till regionerna 2024-10-11. Dostęp online: <https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2af33/1728636749304/Vyvgart%20vid%20myasthenia%20gravis%202024-10-11.pdf>, dostęp: 1.07.2026.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r>, dostęp: 1.07.2026.
- PBS 2025** EFGARTIGIMOD ALFA, Solution for subcutaneous injection 1000 mg in 5.6 mL, Vyvgart®, Argenx Australia Pty. Ltd. Public Summary Document - November 2025 PBAC Meeting. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/11/efgartigimod-alfa-november-2025-a1103>, dostęp: 1.07.2026.
- PBS 2026** PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES March 2026 PBAC MEETING. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2026-03/pbac-web-outcomes-03-2026-v3.pdf>, dostęp: 9.07.2026.
- Raport Miastenia 2023** Raport Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023. Dostęp online: [Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf](https://www.fundacjaadmeritum.pl/wp-content/uploads/2023/07/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf), dostęp: 23.07.2025.

Romi 2005	Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2005 Feb;111(2):134-41.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sanders 2016	Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. <i>Neurology.</i> 2016 Jul 26;87(4):419-25.
Skrobich 2017	Skrobich M, Feliksik-Skrobich K, Kapala W. Możliwe powikłania śród- i pooperacyjne u pacjentów poddanych długotrwałej korynkosteroidoterapii. <i>Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne</i> 2017; 11 (1): 1-4.
Sobieszczyk 2021	Sobieszczyk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. <i>Neuroepidemiology.</i> 2021 Feb 19:1-8.
SSN 2025	Cortés-Vicente E, Hernández R, Martínez E, Pardo J, Rodríguez de Rivera FJ. Consensus recommendation for the treatment of generalised Myasthenia Gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies (gMG AChR+) in Spain. <i>Rare.</i> 2025;3:100051.
Stelmasiak-Kozłowska 2016	Stelmasiak-Kozłowska K, Majewski M, Mikus A, Wojtan M, Waszczuk A, Waszczuk M; Miastenia gravis i nabyte zespoły miasteniczne - diagnostyka różnicowa, możliwości terapeutyczne. <i>Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Choroby; Poznań</i> 2016
Strugalska-Cynowska 2006	Strugalska-Cynowska MH. Współczesne leczenie miastonii i perspektywy na przyszłość. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> (2006) s.151-157 (2).
Szczeklik 2022	Gajewski (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2022.
Trouth 2012	Jayam Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. <i>Autoimmune Dis.</i> 2012;2012:874680.
Tworok 2010	Tworok S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2010 Nov 11;8:129.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Zlecenie AOTMiT 69/2023	Vyvgart® (efgartigimod alfa) we wskazaniu: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0). Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8126-69-2023-zlc?highlight=WYJ2eXZnYXJ0I00= (dostęp: 28.07.2025)