



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

DOWM.4131.7.2026

Data ukończenia: 03.09.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma Sp. z o.o.).

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS, VEDIM Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AA	Autoimmune Association
AAN	American Academy of Neurology
AANEM	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
ABN	Association of British Neurologists
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AChE	acetylocholinoesteraza
AChR	receptor acetylocholiny (acetylcholine receptor)
AChR-Ab	przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (acetylcholine receptor antibodies)
ADA	przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (antidrug antibodies)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESIs	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (adverse events of special interest)
AKL	analiza kliniczna
AMM	pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (autorisation de mise sur le marché)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	dotatkowa korzyść terapeutyczna (amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIDP	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMI	klinicznie istotna poprawa (clinically meaningful improvement)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAN	European Academy of Neurology
EFG	efgartigimod alfa
EFNA	European Federation of Neurological Associations
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	ogólna skala jakości życia (5 wymiarów, 5 poziomów nasilenia); (EuroQol 5-Dimension, 5-Level)
FcRn	noworodkowy receptor Fc (neonatal Fc receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FILNEMUS	Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires
gMG	uogólniona miastenia (generalized myasthenia gravis)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
IgA	immunoglobulina A (immunoglobulin A)
IgD	immunoglobulina D (immunoglobulin D)
IgE	immunoglobulina E (immunoglobulin E)
IgG	immunoglobulina G (immunoglobulin G)
IgM	immunoglobulina M (immunoglobulin M)
IMP	badany produkt leczniczy (investigational medicinal product)

ISR	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (injection site reaction)
IV	dożylnie (intravenous)
IVIg	immunoglobuliny podawane dożylnie (intravenous immunoglobulin)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRP 4	białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4)
MBS	Medicare Benefits Schedule
MD	różnica średnich (mean difference)
MDA	Muscular Dystrophy Association
MG	miastenia (myasthenia gravis)
MG-ADL	skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL 15r	zrewidowana 15-punktowa skala oceny jakości życia w miastении (Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
MID	minimalna klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference)
MSE	minimalny poziom objawów (minimal symptom expression)
MuSK	mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (muscle-specific tyrosine kinase/ muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAb	przeciwciała neutralizujące (neutralizing antibodies)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (number needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional harmful outcome)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OIS	Optimal Information Size
OLE	otwarta faza przedłużona (open label extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	ampułkostrzykawka (prefilled syringe)
PL	program lekowy
PLC	placebo
p	istotność statystyczna (p-value)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QMG	ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastении (Quantitative Myasthenia Gravis)
RAW	rawulizumab
RD	różnica ryzyka (risk difference)
rHuPH20	rekombinowana hialuronidaza ludzka (recombinant human hyaluronidase)
ROZ	rozanoliksyzumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu

	netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan)
RoB2	Risk of Bias version 2
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SC	podskórne (subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMR	korzyść terapeutyczna (Service Médical Rendu)
SUCRA	pole pod skumulowaną krzywą rankingową (surface under the cumulative ranking curve)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGA	Therapeutic Goods Administration
TNM	międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania nowotworów (Tumor – Node – Metastasis)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
V+S	fiolka + strzykawka (vial + syringe)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZILU	zilukoplan

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Kluczowe informacje i wnioski.....	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana.....	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej.....	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników.....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	46
6. Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	51
6.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	53

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego.....	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
10.	Źródła	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.05.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.490.2026.14.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Vyvgart (efgartigimod alfa), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1000 mg, 1 amp.-strzyk.,
GTIN: 04150197302503
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

-

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK – NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

argenx BV

Industriepark-Zwijnaarde 7

9052 Gent

Belgia

Wnioskodawca

Medison Pharma Sp. z o.o.

ul. Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Vyvgart (efgartigimod alfa) roztwór do wstrzykiwań podskórnych (dalej Vyvgart SC) w ampułkostrzykawce (ang. *prefilled syringe*, PFS) w ramach obowiązującego programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Zarejestrowane wskazanie dla produktu leczniczego Vyvgart obejmuje leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*, AChR). Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji, co zawęży populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego. Należy jednak zauważyć, że złożony wniosek dotyczy dodania efgartigimodu alfa (EFG) w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC) w ampułkostrzykawce do programu lekowego B.157. Obecnie w programie refundowana jest postać dożylna (IV) tego leku.

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

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Vyvgart, 1 000 mg efgartigimodu alfa, roztwór do wstrzykiwań, 5 ml, 1 ampułkostrzykawka						
Z RSS							

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.06.2026 r., znak sprawy DOWM.4131.7.2026. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.08.2026 r.

Problem zdrowotny

Definicja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG) (ICD-10 G70.0) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*, MuSK) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (ang. *low density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP 4) i innym białkom.

U ponad 85% pacjentów wykrywa się przeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetylocholiny (MG seropozytywna), natomiast u około 10–15% pozostałych obecne są przeciwciała przeciw kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK-MG).

Miastenia jest chorobą rzadką, może rozwinąć się w każdym wieku i w większości przypadków jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia do końca życia, jednak nie jest dziedziczona genetycznie. Pacjenci często doświadczają zmiennego osłabienia mięśni, które może dotyczyć mięśni gałek ocznych, opuszkowych i mięśni kończyn. Około 15-20% pacjentów z uogólnioną miastenią przechodzi przełom miasteniczny (ang. *myasthenic crisis*, MC), który jest stanem zagrażającym życiu, charakteryzującym się postępującymi trudnościami w oddychaniu, które wymagają wspomagania oddechu.

Diagnozę miastении można potwierdzić poprzez wykrycie w surowicy krwi pacjentów autoprzeciwciał o charakterystycznej specyficzności, tj. przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (przeciwciała anty-AChR), przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK) lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4).

Źródło: AWA DOWM.4131.5.2026

Epidemiologia

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich (liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 tys. osób). W zależności od położenia geograficznego częstość występowania MG waha się od 15 do 475 przypadków/młn mieszkańców, natomiast ogólna zapadalność na MG wynosi 2,3-61,3 przypadków/młn osób/rok. Najczęściej ujawnia się w dwóch szczytach wiekowych: 2. i 3. dekadzie życia, głównie u kobiet oraz między 6. a 8. dekadą życia, przeważnie u mężczyzn. Dzieci stanowią jedynie 10% pacjentów.

Źródło: AWA DOWM.4131.5.2026

Według opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję obecna liczba chorych w Polsce z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR wynosi ok. 6 100 - 11 000.

Według danych CeZ (Centrum e-Zdrowia) w latach 2021-2025 liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 3 423 do 5 792 pacjentów. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane CeZ przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0	3423	4 068	4 621	5 164	5 792

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

Tabela 3 Zapadalność wg danych CeZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G70.0 w latach 2021-2025

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

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

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla efgartigimodu alfa podawanego podskórnie (EFG SC) przyjęto efgartigimod alfa podawany dożylnie (EFG IV), rawalizumab (RAW) i rozanoliksyzumab (ROZ).

W opinii analityków Agencji, obok komparatorów przyjętych przez wnioskodawcę, należy uwzględnić również rytuksymab (RTX). Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii prof. Lasek-Bal oraz zapisy PL B.157 potwierdzają możliwość stosowania RTX u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.

Pomimo braku refundacji zilukoplanu (ZILU) w Polsce, należy mieć na uwadze wcześniejszą ocenę tej technologii w programie lekowym B.157 oraz wydanie warunkowo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMi (rekomendacja nr 74/2026³), a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. Należy zauważyć, że ZILU, podobnie jak EFG SC, jest lekiem stosowanym w podaniu podskórnym. W związku z powyższym przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ZILU należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

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

Ekspertki kliniczne pozytywnie oceniły zasadność objęcia refundacją EFG SC, wskazując przede wszystkim na możliwość ograniczenia liczby wizyt związanych z podaniem leku i prowadzenia terapii w warunkach domowych. Wskazano również na potencjalne korzyści z terapii podskórnej dla pacjentów aktywnych zawodowo, przewlekłe chorujących lub stosujących politerapię.

W opinii przedstawicieli Miastenia Gravis – Face to Face oraz Gioconda obecny program lekowy B.157 posiada zbyt zastrzone kryteria kwalifikacji. Wskazują oni na potrzebę poszerzenia dostępności do leczenia terapiami innowacyjnymi w ramach ww. programu. Dodatkowo, w opinii przedstawiciela stowarzyszenia Miastenia Gravis – Face to Face najważniejszymi problemami związanymi ze stosowaniem obecnie dostępnych opcji leczenia są: ograniczona liczba ośrodków prowadzących terapię, konieczność częstych hospitalizacji w celu podawania leków oraz obciążenia wynikające z przewlekłego stosowania immunosupresji. Pani Andrzejczak zwraca także uwagę na obciążenia logistyczne spoczywające na pacjentach w związku ze stosowaniem leków dostępnych w ramach programu lekowego. Podkreśla również, że kwestie ekonomiczne i administracyjne związane z finansowaniem terapii biologicznych prowadzą do wydłużenia czasu oczekiwania na kwalifikację do programu oraz utrudniają

³ Rekomendacja nr 74/2026 z dnia 28 maja 2026 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G70.0)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/012/REK/2026%2005%2028%20Rekomendacja%2074_2026%20Zilbrysq%20Biuletyn_REOPTR.pdf [data dostępu: 24.08.2026 r.]

szybkie rozpoczęcie terapii w okresach zaostrzeń choroby. Przedstawiciel Stowarzyszenia Gioconda podkreśla, że pacjenci oczekują możliwości przyjmowania leku w postaci podskórnej w warunkach domowych. Podkreśla, że obecne podawanie leków w postaci dożylną wiąże się z dodatkowymi obciążeniami, tj. czasem i kosztami związanymi z dojazdami pacjentów do ośrodków leczenia, a także kosztami hospitalizacji ponoszonymi przez świadczeniodawców.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono jedno badanie RCT ADAPT-SC bezpośrednio porównujące EFG IV z EFG SC (Howard 2024, Van Doorn 2024), jedno badanie obserwacyjne ADAPT-SC+ (Howard 2024, abstrakty: Vu 2025, Cortes 2024, De Bleecker 2024b, Howard 2025, Van Doorn 2024, Sanka 2026, Meisel 2025), dwa badania efektywności praktycznej (Yoshikawa 2025, King 2024) oraz jedno opracowanie wtórne (Smith 2024).

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EFG SC w porównaniu do RAW lub ROZ. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego włączono:

- 2 RCT bezpośrednio porównujące EFG IV vs. PLC: ADAPT (Howard 2021) i Howard 2019 – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW i EFG IV vs. ROZ,
- 1 RCT bezpośrednio porównujące RAW vs. PLC: CHAMPION MG (publikacja Vu 2022) – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW,
- 1 RCT bezpośrednio porównujące ROZ vs. PLC: MycarinG (publikacje: Bril 2023 z korektą, Habib 2024) – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW.

Włączone do AKL badania oceniające EFG SC nie spełniają określonych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia, zgodnie z którymi interwencją jest preparat Vyvgart SC w ampułkostrzykawce, natomiast włączone do AKL badania prowadzono z wykorzystaniem Vyvgart SC w fiolce. Wnioskodawca założył, że obie formułacje nie będą istotnie różnić się pod względem skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa.

EFG IV z EFG SC

Wykazano, że terapia EFG SC nie jest istotnie gorsza od terapii EFG IV. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ADAPT-SC, tj. zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu, został osiągnięty. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy EFG SC i EFG IV w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania. Klinicznie istotną poprawę (≥ 2 pkt w skali MG-ADL) obserwowano w całym okresie obserwacji, tj. do 10 tyg. dla EFG SC i EFG IV. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG w trakcie obserwacji, z wyjątkiem 3. tygodnia, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę EFG SC. Klinicznie istotną poprawę (≥ 3 punkty w skali QMG) obserwowano po tygodniu oraz dwóch od pierwszego podania odpowiednio w ramieniu EFG SC i EFG IV. CMI utrzymywała się do 8. tyg. włącznie. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy EFG SC i EFG IV w zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL, QMG do 10. tygodnia analizy oraz osiągających MSE w dowolnym punkcie czasowym.

EFG SC vs. RAW

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG SC względem RAW w zakresie zmian wartości w skali MG-ADL i QMG w 4. tygodniu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w 10. tygodniu analizy.

EFG SC vs. ROZ

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG SC względem ROZ w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4./6. tygodniu analizy oraz odsetka pacjentów z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6 tygodniu analizy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktów końcowych związanych z oceną w skali MG-ADL.

Analiza bezpieczeństwa

EFG IV vs. EFG SC

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść EFG SC względem EFG IV w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISR), wysypki

w miejscu wstrzyknięcia, zaostrzeń objawów miastonii⁴ i rumienia w miejscu wstrzyknięcia⁵. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 67,3% pacjentów w ramieniu EFG SC i 50,9% w ramieniu EFG IV. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Odnotowano 2 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania EFG SC. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących EFG SC to miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (38,2%; miały wyłącznie nasilenie łagodne lub umiarkowane).

EFG SC vs. RAW oraz EFG SC vs. ROZ

Ze względu na różnice metodologiczne między badaniami nie przeprowadzono analiz statystycznych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 67,3% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 90,7% pacjentów leczonych RAW i 81,0% pacjentów leczonych ROZ. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 14,5% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 23,3% i 8,6% pacjentów leczonych RAW i ROZ. Pogorszenie miastonii raportowano u 10,9% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 1,2% i 1,7% pacjentów leczonych RAW i ROZ. Zgony odnotowano u 2,3% pacjentów leczonych RAW, nie odnotowano zgonów u pacjentów leczonych EFG SC i ROZ.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należą: brak badań oceniających EFG w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, nieuwzględnienie RTX i ZILU jako technologii alternatywnych, brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących EFG SC z RAW oraz ROZ, w konsekwencji porównanie EFG SC vs. RAW i EFG SC vs. ROZ oparto na wynikach podwójnych porównań pośrednich.

Analiza ekonomiczna

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną.

EFG SC vs. EFG IV

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest wyższy od kosztu terapii EFG IV o ok. [] PLN, natomiast w wariancie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest [] od kosztu terapii EFG IV o ok. [] PLN.

EFG SC vs. RAW

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest wyższy od kosztu terapii RAW o ok. [] PLN, natomiast w wariancie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest [] od kosztu terapii RAW o ok. [] PLN.

EFG SC vs. ROZ⁸

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest niższy od kosztu terapii ROZ o ok. [] PLN, natomiast w wariancie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [] PLN i jest [] od kosztu terapii ROZ o ok. [] PLN.

Wartość urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Vyvgart SC w ampułkostrzykawce, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, []

Jednokierunkowa analiza wrażliwości¹⁰ wykazała, że największy wpływ na zmianę względem analizy podstawowej miały scenariusze dotyczące maksymalnego odstępu pomiędzy pierwszymi podaniami leku

⁴ W przypadku OR różnica nieistotna statystycznie. W przypadku RD wartość p wskazuje na różnicę istotną statystycznie, ale według przedziału ufności różnica jest na granicy istotności statystycznej.

⁵ W przypadku OR różnica nieistotna statystycznie, w przypadku RD wartość p wskazuje na różnicę istotną statystycznie.

⁶ obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS EFG IV

⁷ obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem ceny RAW na podstawie danych z IkarPro.

⁸ Wnioskodawca w wariancie bez RSS i z RSS, ze względu na brak dostępnych danych, uwzględnił koszt ROZ oszacowany na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ, tj. bez RSS.

⁹ cena z modelu ekonomicznego wnioskodawcy skorygowana przez Analityków Agencji poprzez zastosowanie dla komparatora EFG IV najlepszej znanej ceny, tj. ceny z uwzględnieniem RSS, w obu analizowanych wariantach.

¹⁰ Wyniki przedstawiono po uwzględnieniu korekt analityków Agencji dotyczących zastosowania najlepszych znanych cen EFG IV i RAW.

w kolejnych cyklach oraz odsetka pacjentów przerywających leczenie, przyjętego na podstawie badań klinicznych.

W wariancie z RSS EFG SC pozostawało tańsze od wszystkich ocenianych komparatorów we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie bez RSS EFG SC pozostawało droższe od EFG IV i RAW we wszystkich scenariuszach, natomiast w porównaniu z ROZ EFG SC było tańsze w większości analizowanych scenariuszy, jednak w scenariuszu dotyczącym odsetka pacjentów przerywających leczenie, przyjętego na podstawie badań klinicznych EFG SC okazało się droższe od ROZ.

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należą nieprawidłowa technika analityczna oraz nieuwzględnienie w analizach RTX i ZILU. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na przyjęcie jednakowego prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi (na poziomie 2,94%) oraz z powodu działań niepożądanych, toksyczności lub nadwrażliwości na lek (na poziomie 0%) dla wszystkich ocenianych technologii (EFG IV, EFG SC, RAW i ROZ) wyłącznie na podstawie danych NFZ dotyczących EFG IV. W modelu przyjęto z góry określone odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia oraz założono, że od drugiego podania w drugim cyklu leczenia 100% pacjentów będzie stosować EFG SC samodzielnie lub z pomocą opiekuna. W oszacowaniach uwzględniono koszt ROZ wyłącznie bez RSS.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Vyvgart SC w ampułkostrzykawce w wariancie podstawowym będzie wiązało się z w wariancie z RSS oraz wzrostem wydatków NFZ o ok. 11,54 mln PLN w I roku i o ok. 46,78 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet są: niepewność oszacowań populacji docelowej, założone zmiany udziałów w rynku (przejęcie rynku wyłącznie od EFG IV), a także założenie Ponadto ograniczony zakres analizy wrażliwości, w tym brak wyników zadeklarowanych wariantów dotyczących oraz sposobu podawania EFG SC, uniemożliwia pełną ocenę stabilności wyników i wiarygodności prognozowanych oszczędności płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego. W opinii prof. Lasek-Bal zasadne byłoby złagodzenie kryteriów kwalifikacji poprzez zmianę zapisu dotyczącą wymogu stosowania wcześniejszych terapii oraz wydłużenie interwału oceny pacjenta w trakcie monitorowania leczenia do 6 miesięcy.

Uwagi analityków Agencji

Zapisy dotyczące zmiany leczenia przewidują wyłącznie możliwość przejścia z EFG na RAW oraz z RAW na EFG, nie uwzględniając pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w ramach obowiązującego programu lekowego B.157.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano cztery rekomendacje pozytywne dotyczące podskórnej postaci efgartigimodu alfa w leczeniu gMG. Dotyczyły one rozszerzenia istniejącej refundacji efgartigimodu alfa o postać podskórną w formie roztworu do wstrzykiwań w fiolce (HAS 2024, PBAC 2025) i roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (HAS 2025, PBAC 2026). Ponadto zidentyfikowano trzy rekomendacje dotyczące efgartigimodu alfa w postaci dożylniej i podskórnej (oceniano objęcie finansowaniem publicznym efgartigimodu alfa niezależnie od drogi podania) w leczeniu gMG: dwie rekomendacje negatywne (NICE 2025, NT-rådets 2024) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkową (Infarmed 2026).

W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na równoważność terapeutyczną postaci podskórnych efgartigimodu alfa (w fiolce i ampułkostrzykawce) względem postaci dożylniej (PBAC 2025, PBAC 2026) oraz korzyść terapeutyczną postaci podskórnych, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z wcześniej dostępnymi postaciami tego samego leku (HAS 2024, HAS 2025).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo zwraca się uwagę na konieczność wynegocjowania korzystniejszych warunków finansowania (Infarmed 2026). W negatywnych rekomendacjach wskazano, że terapia jest nieefektywna kosztowo (NICE 2025, NT-rådets 2024).

Uwagi dodatkowe

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Vyvgart (efgartigimod alfa), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1000 mg, 1 amp.-strzyk., 5 ml, GTIN: 04150197302503
Kod ATC	L04AA58 – Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
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 chorób autoimmunologicznych zależnych od IgG. W MG zaburzają one przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholin (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4). W CIDP kilka linii dowodów wskazuje na kluczową rolę autoprzeciwciał IgG w patogenezie tej choroby. Obejmują one wykazanie występowania autoreaktywnych przeciwciał IgG przeciwko składnikom mielinowanych nerwów, biernego przenoszenia objawów CIDP na modele zwierzęce przy użyciu surowic lub IgG od pacjentów z CIDP oraz terapeutycznego efektu wymiany osocza i immunoadsorpcji w leczeniu pacjentów z CIDP.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Vyvgart (efgartigimod alfa), w leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>, gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. <i>acetylcholine receptor</i>, AChR) ramach programu lekowego: „B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”. W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <i>rytuksymab</i>, 2) <i>efgartigimod alfa</i>, 3) <i>rawulizumab</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie miastenii 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 pozaocznych; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy 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 1.2. 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

	badan klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia efgartigimodem alfa spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2022 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1674/001. Data dodania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu <u>postaci podskórnej</u> we wskazaniu gMG: 16.11.2023 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1674/002 Data dodania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu <u>postaci podskórnej w ampułkostrzykawce</u>: 19.06.2025 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1674/003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Vyvgart w postaci w postaci roztworu do wstrzykiwań jest zarejestrowany we wskazaniach do stosowania w: • leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującą lub nawracającą aktywną przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) po wcześniejszym leczeniu kortykosteroidami lub immunoglobulinami.
Status leku sierocego	Tak: leczenie miastonii gravis. EMA: 21.03.2018 r., UE/18.03.1992
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>, PSURs) • Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) • Produkt leczniczy Vyvgart wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. • Produkt leczniczy Vyvgart jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIDP, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*); EMA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FcRn, noworodkowy receptor Fc (ang. *neonatal Fc receptor*); gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgA, immunoglobulina A (ang. *immunoglobulin A*); IgD, immunoglobulina D (ang. *immunoglobulin D*); IgE, immunoglobulina E (ang. *immunoglobulin E*); IgG, immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*); IgM, immunoglobulina M (ang. *immunoglobulin M*); LRP4, białko związane z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (ang. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MuSK, mięśniowa swoista kinaza tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase/ muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase*), PSUR, okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Report*); RMP, Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Źródło: ChPL Vyvgart (ostatnia aktualizacja: 15.01.2026 r.), Projekt nowego programu lekowego B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 06.08.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2023 roku, ze względu na datę zatwierdzenia postaci podskórnej w ocenianym wskazaniu (FDA 20.06.2023 r., EMA 16.11.2023 r.).

Odnaleziono dziewięć zagranicznych konsensusów ekspertów dotyczących leczenia miastonii, w tym gMG u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino

(ABN 2025, HNS 2025, SSN 2024, AWMF 2024, PNS 2026, SANEM 2025, De Bleecker 2024a, Fionda 2026, Gilhus 2024).

Ze względu na fakt, że efgartigimod alfa jest już obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.157, a przedmiot niniejszego zlecenia dotyczy wyłącznie rozszerzenia zakresu refundacji o dodatkową drogę podania, odnalezione wytyczne przeanalizowano w kontekście informacji dotyczących efgartigimodu alfa SC.

Pięć wytycznych (ABN 2025, SSN 2024, AWMF 2024, PNS 2026, Fionda 2026) odnosi się do efgartigimodu alfa SC, przy czym zawarte w nich informacje dotyczą wyłącznie dostępnych schematów dawkowania. W wytycznych praktyki klinicznej EFG SC i EFG IV są przedstawiane jako dwie postacie EFG, stosowane w tej samej populacji i zajmujące to samo miejsce w ścieżce leczenia. Wytyczne nie wskazują na przewagę kliniczną EFG SC lub EFG IV.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (EFG IV)	TAK	„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.” (APD str. 56)	Wybór EFG IV, RAW i ROZ jako komparatory uznano za zasadny, jednak zestaw komparatorów jest niekompletny ze względu na pominięcie RTX, którego stosowanie w populacji docelowej potwierdzają wytyczne kliniczne, zapisy programu lekowego B.157 oraz opinia eksperta klinicznego. Dodatkowo, produkt leczniczy Zilbrysq (zilukoplan, ZILU) został oceniony w ramach programu lekowego B.157 i uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Należy mieć zatem na uwadze potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. W związku z czym, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ZILU należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.
Rawulizumab (RAW), rozanoliksyzumab (ROZ)	NIE (RAW i ROZ uwzględniono jako komparatory w AKL i AE, natomiast w BIA założono przejmowanie udziałów przez EFG SC wyłącznie od EFG IV)	„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.” (APD str. 56) „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.” (APD str. 56)	

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji zestaw komparatorów nie jest kompletny i powinien obejmować również RTX. Technologia ta, podobnie jak RAW i ROZ, jest dostępna w programie lekowym B.157. Wytyczne kliniczne (Fionda 2026, PNS 2026, ABN 2025, HNS 2025, AWMF 2024, Gilhus 2024), opinia Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz zapisy PL B.157 wskazują na możliwość zastosowania rytuksumabu w populacji pacjentów z rozpoznaniem gMG z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR.

Na etapie oceny spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia RTX jako komparatora. W odpowiedzi podtrzymał dotychczasowe stanowisko i nie uzupełnił analiz o porównanie z RTX, wskazując, że: „(...) jego stosowanie w miastennii ma charakter off-label, a wytyczne kliniczne nie pozycjonują go jako preferowanej ani równorzędnej opcji w populacji AChR-Ab+ (docelowej dla wnioskowanej technologii) - jest on wskazywany przede wszystkim w podgrupie MuSK-Ab+.” Wyjaśnienie wnioskodawcy nie zmienia oceny analityków Agencji. Zasadność uwzględnienia technologii jako komparatora nie jest uzależniona od stosowania

technologii wyłącznie w ramach wskazania rejestracyjnego oraz pozycjonowania jej w wytycznych jako technologii preferowanej, lecz powinna wynikać z faktu jej stosowania w populacji docelowej.

Jednocześnie w związku z oceną produktu leczniczego Zilbrysq (zilukoplan) w ramach programu lekowego B.157 i uzyskaniu warunkowo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 74/2026¹¹), poproszono wnioskodawcę także o uwzględnienie go jako komparatora. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że: *„Zilukoplanu (Zilbrysq®) nie uwzględniono, ponieważ mimo warunkowo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT lek nie jest obecnie refundowany w Polsce, a więc nie stanowi elementu aktualnej praktyki klinicznej.”* W opinii analityków Agencji trwający proces refundacyjny wskazuje na możliwą potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. W związku z czym, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ZILU należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

¹¹ Rekomendacja nr 74/2026 z dnia 28 maja 2026 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/012/REK/2026%2005%2028%20Rekomendacja%2074_2026%20Zilbrysq%20Biuletyn_REOPTR.pdf [data dostępu: 24.08.2026 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Wnioskodawca przeprowadził dwa oddzielne przeszukiwania dla badań pierwotnych na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (EFG SC) względem EFG IV, RAW i ROZ. Druga strategia została ukierunkowana na identyfikację badań dla komparatorów (RAW i ROZ) względem EFG IV. Wnioskodawca przeprowadził również przeszukiwanie opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Kryteria selekcji badań pierwotnych dla efgartigimodu alfa SC i komparatorów przedstawiono w tabelach poniżej. Kryteria selekcji dla opracowań wtórnych i efektywności praktycznej znajdują się w rozdz. 2.2 AKL wnioskodawcy. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy – przeszukiwanie dla interwencji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastonią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Populacja szersza niż wnioskowana, tj. bez uwzględnienia zapisów programu lekowego zawężających wnioskowaną populację względem wskazania rejestracyjnego.
Interwencja	Preparat Vyvgart (efgartigimod alfa) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.	Preparat Vyvgart podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	–
Komparator	- Vyvgart (efgartigimod alfa) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. - Ultomiris (rawulizumab) - Rystiggo (rozanoliksyzumab)	Dawkowanie komparatora niezgodne z ChPL.	Komentarz dotyczący RTX i ZILU jako komparatorów opisano w rozdz. 3.3. AWA.
Punkty końcowe	- 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;	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- o odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL; - o odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; - o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>); • Jakość życia; • Bezpieczeństwo: - o zdarzenia niepożądane.		
Typ badań	• Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	Badania pierwotne: • Opisy przypadków. • Odpowiedzi/komentarze na badania. • Badania pogładowe. • Badania retrospektywne. • Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. • Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). • Analizy <i>post hoc</i>.	–

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgG, immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*); IV, dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE, minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG – ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SC, podskórne (ang. *subcutaneous*).

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy – przeszukanie dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią (gMG) z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Populacja szersza niż wnioskowana, tj. bez uwzględnienia zapisów programu lekowego zawężających wnioskowaną populację względem wskazania rejestracyjnego.
Interwencja	• Ultomiris (rawulizumab) • Rystiggo (rozanoliksyzumab)	Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Komentarz dotyczący RTX i ZILU jako komparatorów dla ocenianej interwencji opisano w rozdz. 3.3 AWA.
Komparator	• Vyvgart (efgartigimod alfa) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji • Placebo	Dawkowanie komparatora niezgodne z ChPL.	–
Punkty końcowe	• Skuteczność: - o zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg MG-ADL; - o zmiana wartości pod względem wyników ciężkości choroby wg QMG; - o odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem MG-ADL;	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- o odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź pod względem QMG; - o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom objawów (MSE, ang. <i>minimal symptom expression</i>); • Jakość życia; • Bezpieczeństwo: - o zdarzenia niepożądane.		
Typ badań	• Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	• Opisy przypadków. • Odpowiedzi/komentarze na badania. • Badania pogładowe. • Badania retrospektywne. • Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. • Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). • Analizy <i>post hoc</i>.	–

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MSE, minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); QMG – ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badania oceniające EFG SC:
 - o 1 RCT ADAPT-SC bezpośrednio porównujące EFG IV z EFG SC (publikacja Howard 2024, abstrakt Van Doorn 2024);
 - o 1 badanie obserwacyjne ADAPT-SC+ włączone do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiące fazę przedłużoną (OLE) badań ADAPT-SC i ADAPT+¹² (publikacja Howard 2024, abstrakty: Vu 2025, Cortes 2024, De Bleecker 2024b¹³, Howard 2025, Van Doorn 2024, Sanka 2026, Meisel 2025);
 - o 2 badania efektywności praktycznej (publikacja Yoshikawa 2025, abstrakt konferencyjny King 2024);
 - o 1 opracowanie wtórne (Smith 2024);
- 2 RCT bezpośrednio porównujące EFG IV vs. PLC: ADAPT (Howard 2021) i Howard 2019 – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW i EFG IV vs. ROZ,
- 1 RCT bezpośrednio porównujące RAW vs. PLC: CHAMPION MG (publikacja Vu 2022) – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW,
- 1 RCT bezpośrednio porównujące ROZ vs. PLC: MycarinG (publikacje: Bril 2023 z korektą, Habib 2024) – wykorzystane na użytek porównania pośredniego EFG IV vs. RAW.

Włączone do AKL badania oceniające EFG SC nie spełniają określonych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia, zgodnie z którymi interwencją jest preparat Vyvgart SC w ampułkostrzykawce, natomiast włączone do AKL badania prowadzono z wykorzystaniem Vyvgart SC w fiolce. Wnioskodawca założył, że obie formułacje nie

¹² Faza przedłużona badania ADAPT, w którym porównywano EFG IV vs. PLC

¹³ W AKL wnioskodawcy pozycja ta została oznaczona akronimem „De Bleecker 2024”. Ze względu na uwzględnienie w niniejszej AWA dwóch pozycji autorstwa De Bleecker z roku 2024, w celu ich rozróżnienia zastosowano oznaczenia „De Bleecker 2024a” i „De Bleecker 2024b”.

będą istotnie różnić się pod względem skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa, ponieważ zawierają tę samą substancję czynną, stosowaną w takiej samej dawce (ampułkostrzykawka ma nieco wyższe stężenie leku przy tej samej dawce) i obie są podawane w formie iniekcji podskórnej. Różnice między nimi mają przede wszystkim charakter praktyczny (przygotowanie do iniekcji, substancje pomocnicze, stabilność). Dodatkowo wnioskodawca powołuje się na wyniki badania Hargraves 2025 (badanie wykluczone z AKL wnioskodawcy ze względu na populację, tj. badanie przeprowadzono na zdrowych ochotnikach), wskazując, że wykazano w nim bioekwiwalencję efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w ampulkostrzykawce (PFS, ang. *prefilled syringe*) względem postaci w fiolce podawanej z użyciem oddzielnej strzykawki (V+S, ang. *vial + syringe*).

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EFG SC w porównaniu do RAW lub ROZ w leczeniu gMG. Z tego powodu względem obu leków (RAW i ROZ) zastosowano podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera:

- w pierwszym etapie dokonano porównania EFG IV z RAW poprzez wspólny komparator – PLC, następnie przeprowadzono porównanie EFG SC z RAW, wykorzystując jako wspólny komparator EFG IV;
- w pierwszym etapie dokonano porównania EFG IV z ROZ, poprzez wspólny komparator – PLC, następnie przeprowadzono porównanie EFG SC z ROZ, wykorzystując jako wspólny komparator EFG IV.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Vyvgart, efgartigimod, ARGX-113) i wnioskowanego wskazania tj. uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.08.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji spełniających kryteria włączenia.

Wnioskodawca wykluczył z przeglądu publikacje Falso 2026 i De Notariis 2026 wskazując jako przyczynę wykluczenia nieodpowiednią populację (brak danych przedstawionych dla populacji wnioskowanej, tj. subpopulacji AChR-Ab+). W opinii analityków badanie Falso 2026 spełnia kryteria włączenia, gdyż włączono do niego pacjentów z miastenią AChR-Ab+. Badanie De Notariis 2026 nie spełnia kryteriów włączenia ze względu na brak informacji czy dotyczy ono subpopulacji pacjentów z miastenią AChR-Ab+. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca włączył do AKL badanie Yoshikawa 2025, w którym trzech pacjentów przeszło z EFG IV na EFG SC, jednak nie ma wprost podanej informacji o tym czy pacjenci posiadają przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino. Biorąc pod uwagę, że zarówno w badaniu Yoshikawa 2025 (włączonym do AKL przez wnioskodawcę) jak i w badaniu De Notariis 2026 (wykluczonym przez wnioskodawcę) nie podano informacji o statusie serologicznym pacjentów z gMG, a co istotne w badaniu De Notariis 2026 dla 214 pacjentów otrzymujących EFG SC dostępne były wyniki w zakresie skuteczności w porównaniu z trzema z badania Yoshikawa 2025, analitycy Agencji postanowili o włączeniu badania De Notariis 2026 do analizy klinicznej. Wyniki ww. publikacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1. AWA.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania ADAPT-SC i ADAPT-SC+. Pozostałe badania włączone do AKL wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.4., 6.1. oraz Aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy.

Tabela 9. Skrótową charakterystykę wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ADAPT-SC (NCT04735432) Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę argenx.	Badanie: 3 fazy, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (43 ośrodki na całym świecie) Hipoteza: non-inferiority Czas obserwacji: 10 tygodni	Liczba pacjentów: N=110 Interwencja: Efgartigimod alfa PH20 SC (roztwór do wstrzykiwań w fiolce) w dawce 1000 mg (N=55) Komparator: Efgartigimod alfa IV w dawce 10 mg/kg m.c. (N=55) 4 cotygodniowe podania	Kryteria włączenia: • pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną miastenią, AChR-Ab+ lub AChR-Ab–, • rozpoznanie uogólnionej miasteni potwierdzone na podstawie wywiadu wskazującego na nieprawidłową transmisję nerwowo-mięśniową w badaniu elektrofizjologicznym, dodatniego testu z edrofonium lub poprawy po leczeniu inhibitorami acetylocholinoesterazy, • klasyfikacja choroby wg Myasthenia Gravis Foundation of America od II do IV, • łączny wynik MG-ADL ≥ 5 punktów (z czego ponad 50%	Pierwszorzędowy: • procentowa zmiana od wartości wyjściowej w całkowitym stężeniu IgG w 4. tygodniu (1 tydzień po czwartej dawce). Pozostałe: Z zakresu farmakodynamiki: • procentowa zmiana od wartości wyjściowej w całkowitym IgG i podtypach IgG w czasie; • zmiana poziomu AChR-Ab u pacjentów AChR-Ab+. Z zakresu skuteczności: • odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL (zdefiniowaną jako spadek wyniku MG-ADL o ≥ 2 punkty względem

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			punktów musiało wynikać z objawów innych niż oczne), otrzymywanie stabilnej dawki ≥ 1 leku stosowanego w gMG (inhibitory AChE, kortykosteroidy i/lub niesteroidowe leki immunosupresyjne).	wartości wyjściowej utrzymujący się przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z początkiem redukcji najpóźniej tydzień po ostatniej infuzji/iniekcji); - odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG (zdefiniowaną jako spadek wyniku QMG o ≥ 3 punkty względem wartości wyjściowej utrzymujący się przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z początkiem redukcji najpóźniej tydzień po ostatniej infuzji/iniekcji); - zmiana od wartości wyjściowej całkowitego wyniku MG-ADL; - zmiana od wartości wyjściowej całkowitego wyniku QMG. <u>Z zakresu bezpieczeństwa:</u> - częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych; - zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych i EKG; - identyfikacja zakażeń oportunistycznych; - immunogenność: obecność przeciwciał przeciwelektowych (ADA), neutralizujących (NAb) przeciw efgartigimodowi alfa oraz przeciwciał przeciwko rHuPH20.
ADAPT-SC+ (NCT04818671) Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę argenx.	Badanie: 3 fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe otwarte, jednoramienne, stanowiące fazę przedłużoną (OLE) badań ADAPT-SC i ADAPT+; bez grupy kontrolnej i bez randomizacji w fazie ADAPT-SC+. Hipoteza: nie dotyczy Czas obserwacji: Do 3 lat. W końcowej analizie średni (SD) czas udziału wynosił 2,6 (0,9) roku, co odpowiadało 459,4 osobolat obserwacji.	Liczba pacjentów: W analizie pośredniej Howard 2024: 178 uczestników włączonych (105 po ADAPT-SC i 73 po ADAPT+), z których 164 otrzymało co najmniej 1 dawkę. W późniejszych analizach raportowano 179 leczonych uczestników, a w wynikach końcowych 180 uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 wstrzyknięcie. Interwencja: Efgartigimod alfa PH20 SC 1000 mg, w skojarzeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą PH20 (rHuPH20), podawany w cyklach obejmujących 4 wstrzyknięcia podskórne	Kryteria włączenia: - Ukończenie badania ADAPT-SC albo udział w ADAPT+ przez co najmniej 1 rok i otrzymanie ostatniej dawki efgartigimodu IV co najmniej 30 dni przed włączeniem do ADAPT-SC+. - Populacja wyjściowa badań poprzedzających obejmowała osoby w wieku ≥ 18 lat, z gMG w klasie MGFA II-IV, wynikiem MG-ADL ≥ 5 (ponad 50% punktów za objawy nieoczne) oraz stosujące co najmniej jedno stabilne leczenie gMG.	Pierwszorzędowy: - Długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancja efgartigimodu alfa PH20 SC, oceniane na podstawie częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Pozostałe: <u>Z zakresu farmakodynamiki:</u> - Zmiana całkowitego stężenia IgG i jego podklas względem wartości wyjściowej. - Zmiana stężenia przeciwciał AChR u uczestników AChR-Ab+ w kolejnych cyklach leczenia. <u>Z zakresu skuteczności:</u> - Zmiana całkowitego wyniku MG-ADL względem wartości

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		wykonywane raz w tygodniu. Komparator: Nie dotyczy		wyjściowej w kolejnych cyklach; • klinicznie istotna poprawa MG-ADL (redukcja ≥ 2 punktów); • minimalna ekspresja objawów (MSE; MG-ADL 0-1). W ADAPT-SC+ nie oceniano skali QMG. <u>Z zakresu bezpieczeństwa:</u> • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zakażenia, zgony, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, EKG, badanie fizykalne oraz immunogenność (przeciwciała przeciwekowe i przeciwciała neutralizujące przeciw efgartigimodowi i rHuPH20). <u>Z zakresu jakości życia:</u> • Zmiana wyniku MG-QoL15r oraz EQ-5D-5L. W wybranych analizach oceniano także preferencję drogi podania, możliwość samodzielnego podawania leku i wyniki według wcześniejszej drogi podania (IV-SC vs SC-SC).

Wykaz skrótów: AChE, acetylocholinoesteraza; AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AChR-Ab, przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor antibodies*); ADA, przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*); EKG, elektrokardiogram; EQ-5D-5L, ogólna skala jakości życia (5 wymiarów, 5 poziomów nasilenia) (ang. *EuroQol 5-Dimension, 5-Level*); gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IgG, immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*); IMP, badany produkt leczniczy (ang. *investigational medicinal product*); IV, dożylny (ang. *intravenous*); MG-ADL, skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA, *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MG-QoL15r, zrewidowana 15-punktowa skala oceny jakości życia w miastonii (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*); MSE, minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); NAb, przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralizing antibodies*); OLE, otwarta faza przedłużona (ang. *open label extension*); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); rHuPH20, rekombinowana hialuronidaza ludzka (ang. *recombinant human hyaluronidase*); SC, podskórny (ang. *subcutaneous*); SD, odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TNM, międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania nowotworów (ang. *Tumor – Node – Metastasis*).

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia. Selekcja abstraktów budzi zastrzeżenia, np.:

- Wnioskodawca wskazał, że badania Jin 2025 i Falso 2026 wykluczono z powodu niewłaściwej populacji: „Dane przedstawione dla populacji ogólnej MG-AChR, brak wyników dla subpopulacji AChR-Ab+.” Wyjaśnienie wnioskodawcy jest niejasne i budzi wątpliwości interpretacyjne. W literaturze zapisy MG-AChR oraz AChR-Ab+ często stosowane są zamiennie i odnoszą się do populacji pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. Niejasne zatem pozostaje czym różni się populacja MG-AChR od AChR-Ab+ w ww. badaniach.
- Wskazane wyżej powody wykluczenia zostały błędnie określone. Zarówno badanie Falso 2026 jak i Jin 2025 wykluczono z powodu niewłaściwej populacji, tymczasem badanie Falso 2026 dotyczy subpopulacji AChR+ i spełnia kryteria włączenia, natomiast badanie Jin 2025 dotyczy oceny EFG IV (nie spełnia kryteriów włączenia).

- Wnioskodawca wybiórczo włącza badania, niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia. Do AKL wnioskodawcy włączono opracowanie wtórne Smith 2024 oraz badanie efektywności praktycznej Yoshikawa 2025, które nie spełniają kryteriów włączenia. W badaniu Yoshikawa 2025 trzech pacjentów przeszło z EFG IV na EFG SC, jednak nie ma wprost podanej informacji o tym czy pacjenci posiadają przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny. Z drugiej strony wnioskodawca wykluczył badanie De Notariis 2026, w którym 622 pacjentów otrzymywało EFG SC, wskazując na brak danych przedstawionych dla populacji wnioskowanej (subpopulacji AChR-Ab+).

Ocena jakości badań

Ocenę wiarygodności badań RCT (ADAPT-SC, ADAPT, Howard 2019, CHAMPION MG, MycarinG) Wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego (ang. *Risk of Bias version 2*, RoB2) zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie trzech, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej, punktów końcowych (punkty końcowe wybrano m.in. w oparciu o zapisy wnioskowanego programu lekowego, tj. we wnioskowanym programie oceniana jest skala MG-ADL):

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

Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianych punktów końcowych w badaniu ADAPT-SC jako niosące pewne zastrzeżenia w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych. Zastrzeżenia w zakresie oceny jakości badania wynikały z braku informacji o metodzie randomizacji oraz braku zaślepienia na oceniane interwencje osób oceniających analizowany punkt.

Pozostałe badania (ADAPT, Howard 2019, CHAMPION MG, MycarinG), wnioskodawca ocenił jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Wnioskodawca ocenił jakość opracowania wtórnego Smith 2024 za pomocną narzędzia AMSTAR 2 jako krytycznie niską, co wynikało m.in. z braku listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieprzedstawienia kompleksowej strategii wyszukiwania literatury.

Wnioskodawca ocenił jakość badania retrospektywnego Yoshikawa 2025 za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS) na niską uzyskując 4 punkty na 9 możliwych, głównie ze względu na brak grupy kontrolnej oraz niewielką liczebność analizowanych populacji. Badanie King 2024, dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, nie zostało przez wnioskodawcę poddane ocenie jakości w skali NOS z uwagi na ograniczony zakres informacji umożliwiający pełną ocenę metodologiczną.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w Aneksach 10-12 AKL wnioskodawcy.

Ocena siły dowodów

Wnioskodawca ocenił siłę dowodów zgodnie ze skalą GRADE na bardzo niską wskazując na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oraz ograniczoną precyzję wyników. Wynikało to z:

- oceny badania ADAPT-SC, które budziło pewne zastrzeżenia w zakresie ryzyka błędu systematycznego, a także z obniżonej precyzji w przypadku braku istotności statystycznej lub niespełnienia kryterium OIS (ang. *Optimal Information Size*), określającego minimalną liczbę pacjentów wymaganą dla odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego;
- porównań pośrednich dla wyników punktów końcowych dotyczących EFG SC vs. RAW oraz EFG SC vs. ROZ, tj. braku porównań *head to head*, ograniczeń w zakresie popełnienia ryzyka błędu systematycznego oraz pewnych lub poważnych braków precyzji.

Szczegółową ocenę siły dowodów przedstawiono w rozdz. 8.4 AKL wnioskodawcy.

Analiza heterogeniczności

Wnioskodawca przeprowadził analizę heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej. Analizowane próby kliniczne w badaniach włączonych do przeglądu różniły się pod względem charakterystyki populacji, w tym wieku, płci, nasilenia choroby oraz statusu serologicznego. Najważniejsze różnice metodyczne dotyczyły projektu badań, długości horyzontu obserwacji, schematów dawkowania, czasu oceny punktów końcowych oraz sposobu ich definiowania i analizy. Formalną ocenę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono dla porównania EFG IV z PLC, uwzględniając wyniki dwóch badań (ADAPT, Howard 2019). Analiza nie wykazała heterogeniczności statystycznej w zakresie żadnego z analizowanych wyników. W przypadku pozostałych bezpośrednich porównań uwzględnionych w porównaniach pośrednich dane pochodziły z pojedynczych badań, dlatego nie było możliwe przeprowadzenie formalnej oceny heterogeniczności statystycznej.

Szczegółowe informacje dotyczące analizy heterogeniczności przedstawiono w rozdz. 4. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8.2.2 AKL)

- Badanie ADAPT-SC, oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia w zakresie popełnienia błędu systematycznego. Powyższa ocena wynika z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji, przy czym liczebność grupy (równa liczba uczestników w obu porównywanych ramionach), wskazuje na wykorzystanie jakiejś metody randomizacji.
- W badaniu ADAPT-SC uczestniczyli również pacjenci bez przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino co zmniejsza siłę wnioskowania statystycznego (w ramach przeglądu analizowano wyniki dla podgrupy z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino).
- Ograniczeniem analizy bezpieczeństwa jest brak danych raportowanych odrębnie dla subpopulacji AChR-Ab+, przez co ocenę przeprowadzono dla całej populacji badania ADAPT-SC.
- Ograniczeniem analizy jest również stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu ADAPT-SC (10 tygodni), który nie pozwala na pełną ocenę długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Należy jednak zaznaczyć, że dostępne są również wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania (ADAPT-SC+), które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w dłuższym okresie obserwacji, choć ze względu na jednoramienny i otwarty charakter tego badania należy interpretować je z ostrożnością.
- Zidentyfikowano dwa badania z zakresu efektywności praktycznej o niskiej wiarygodności, głównie ze względu na niewielką liczbę pacjentów (w obu badaniach N=3). Dodatkowo w jednym z badań (Yoshikawa 2025) nie ma wprost podanej informacji o tym czy pacjenci posiadają przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). W obu włączonych badaniach pacjenci przechodzili z leczenia dożylnego na terapię podskórną, a wyniki wykazały, że taka zmiana była bezpieczna i umożliwiała utrzymanie bądź poprawę klinicznie istotnych efektów osiągniętych wcześniej dzięki podaniu dożylnemu.
- Nie zidentyfikowano badań RCT, w których oceniano jakość życia pacjentów stosujących podskórny efgartigimod alfa, co uniemożliwiło jego porównanie z uwzględnieniem komparatora w zakresie tego punktu końcowego. Dane dotyczące jakości życia zidentyfikowano jedynie w otwartej fazie badania ADAPT-SC, które wskazują na poprawę jakości życia pacjentów w trakcie leczenia efgartigimodem alfa SC, utrzymującą się w kolejnych cyklach terapii.
- Część wyników przedstawionych w analizie została odczytana z wykresów przy użyciu narzędzia WebPlotDigitizer, co może wiązać się z pewnym poziomem niedokładności w porównaniu z danymi bezpośrednio raportowanymi w publikacjach.
- Mała liczba badań dla poszczególnych porównań pośrednich. Dla rawulizumabu, rozanoliksyzumabu oraz efgartigimodu SC dostępne było zasadniczo po jednym badaniu, co uniemożliwiało ocenę heterogeniczności statystycznej w tych częściach porównania oraz ograniczało możliwość weryfikacji stabilności wyników.
- Mała liczba punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, na podstawie których można wnioskować o skuteczności efgartigimod alfa SC vs. rawulizumab i vs. rozanoliksyzumab. Ograniczenie to jest związane z heterogenicznością horyzontów czasu obserwacji włączonych badań jak również heterogenicznością definicji punktów końcowych (tj. Różnice w definicjach odpowiedzi na leczenie. W poszczególnych badaniach stosowano odmienne definicje odpowiedzi klinicznej, w tym różne wymagania dotyczące wielkości i czasu utrzymywania się poprawy, co ogranicza bezpośrednią porównywalność wyników). W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące zmian od wartości wyjściowych wyników w skalach MG-ADL i QMG oraz punkty końcowe dotyczące odsetka uczestników z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL/QMG. W zakresie innych punktów końcowych niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego (brak adekwatnych danych po stronie komparatora/komparatora pośredniego, brak możliwości policzenia statystyk, ze względu na nieczytelność wykresów zamieszczonych w publikacji).
- Różnice w sposobie analizy danych. W części badań wyniki raportowano jako średnie LSM z modeli dla pomiarów powtarzanych (badanie MycarinG), a w innych jako średnie obserwowane lub odsetki pacjentów. Ogranicza to możliwość jednolitego przetwarzania danych i samodzielnego odtwarzania statystyk.
- Brak możliwości formalnego porównania bezpieczeństwa z aktywnymi komparatorami. Ze względu na różne długości obserwacji, odmienne definicje zdarzeń niepożądanych oraz różne sposoby ich raportowania przedstawiono jedynie zestawienia opisowe, bez wnioskowania statystycznego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Badanie ADPT-SC zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie, że EFG SC jest nie mniej skuteczny od EFG IV w całkowitej badanej populacji, a nie populacji AChR-Ab+,

a pierwszorzędownym punktem końcowym testowanym w ramach hipotezy *non-inferiority* była zmiana całkowitego poziomu immunoglobulin G względem wartości wyjściowej. Pierwszorzędowny punkt końcowy nie jest klinicznie istotnym punktem końcowym, a służy ocenie równoważności działania farmakodynamicznego EFG podawanego podskórnie w porównaniu z EFG podawanym dożylnie stosowanym w przypadku gMG.

- Ograniczona precyzja wyników. Kryterium OIS nie zostało spełnione w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych odnoszących się do oceny ciężkości choroby i bezpieczeństwa stosowania terapii dla wszystkich porównań, tj. EFG SC względem EFG IV, RAW i ROZ.
- Badanie RWE Falso 2026 (włączone przez analityków Agencji) zostało opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego. W badaniu uczestniczyła niewielka liczba pacjentów (N=20). Dostępne są wyniki tylko po pierwszym cyklu EFG SC.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8.2.1 AKL)

- *W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego efgartigimod alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Wnioskowana forma preparatu Vyvgart® w ampułkostrzykawce została wprowadzona na rynek w 2025 roku [EMA 2025]. Z tego względu brak jest obecnie danych dotyczących jej stosowania w praktyce klinicznej. W niniejszej analizie uwzględniono badania prowadzone z wykorzystaniem efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Założono, że obie formułacje nie będą istotnie różnić się pod względem skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa, ponieważ zawierają tę samą substancję czynną, stosowaną w takiej samej dawce (ampułkostrzykawka ma nieco wyższe stężenie leku przy tej samej dawce) i obie są podawane w formie iniekcji podskórnej. Różnice między nimi mają przede wszystkim charakter praktyczny (przygotowanie do iniekcji, substancje pomocnicze, stabilność), co może wpływać głównie na wygodę stosowania zarówno dla pacjenta, jak i personelu medycznego (...). Ponadto w badaniu Hargraves 2025 (badanie RCT, cross-over, przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników, wyniki opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego), wykazano bioekwiwalencję efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w ampułkostrzykawce (PFS, ang. prefilled syringe) względem postaci w fiolce podawanej z użyciem oddzielnej strzykawki (V+S, ang. vial + syringe).*
- *W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, które w bezpośredni sposób porównywałoby wnioskowaną interwencję z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. rawulizumabem oraz rozanoliksyzumab. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością niż badania typu head to head. W ramach niniejszej analizy, ze względu na dostępność opublikowanych danych, konieczne było wykonanie podwójnego porównania pośredniego, tj. w pierwszym kroku porównano efgartigimod alfa IV vs. rawulizumab lub rozanoliksyzumab, poprzez wspólny komparator placebo, a w następnym kroku porównano efgartigimod alfa SC vs. rawulizumab lub rozanoliksyzumab, poprzez wspólny komparator efgartigimod alfa IV. Każdy kolejny etap porównania zwiększa niepewność oszacowania, ponieważ wynik końcowy zależy od efektów uzyskanych w kilku odrębnych badaniach i przez dwa wspólne komparatory.*

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Nie odnaleziono badań dla badanej interwencji przeprowadzonych w zdefiniowanej populacji docelowej spełniających bardzo szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego.
- Wnioskodawca nie przeprowadził oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania EFG SC względem rytuksymabu i zilukoplanu.
- Brak badań umożliwiających porównanie ocenianych terapii (EFG SC vs. EFG IV/RAW/ROZ) w zakresie jakości życia.
- Wnioskodawca wskazał, że do analizy bezpieczeństwa włączył abstrakty De Bleecker 2024 i Howard 2025 raportujące dłuższe okresy obserwacji, jednak nie przedstawił wyników z ww. źródeł.

- Poprawność selekcji badań do AKL budzi liczne wątpliwości, co zostało szczegółowo opisane przy ocenie poprawności wyszukiwania (szczegóły w akapicie „Ocena poprawności wyszukiwania” w rozdz. 4.1.1.2. niniejszej AWA).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystyka wybranych skal i punktów końcowych stosowanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Wnioskodawcy

MG-ADL – skala dotycząca oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*)

Uwzględnienia 8 obszarów funkcjonowania (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, upośledzenie zdolności do podniesienia się z krzesła, podwójne widzenie, opadanie powiek), które są zgłaszane przez pacjentów. Całkowita liczba punktów w skali wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższe wyniki w skali MG-ADL tym poważniejsze objawy choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*, MID) w tej skali wynosi 2 punkty.

QMG – ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*)

Uwzględnienia 13 obszarów w obrębie oczu, twarzy, objawów opuszkowych, motoryki całego ciała oraz funkcji oddechowych. Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów choroby. Stosowana jest jako miara poprawy i pogorszenia stanu pacjenta. W łagodnej (QMG 0-9) do umiarkowanej miastonii (QMG 10-16), wartość MID wynosi 2 punkty, a w ciężkiej miastonii (QMG >16) MID wynosi 3 punkty.

MG-QoL 15r – zrewidowana 15-punktowa skala oceny jakości życia w miastonii (ang. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*)

Uwzględnienia 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem, możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastonii na jakość życia pacjentów. Zakres możliwych odpowiedzi w ramach każdej z ocenianej domen kwestionariusza zawiera się w zakresie od 0 do 2 pkt. Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana w kwestionariuszu, tym wyższa jakość życia pacjenta. Wnioskodawca i ankietowania przez Agencję eksperci nie wskazali jaką zmiana jest istotna klinicznie. Sugeruje się, że zmiana o 2 i 3 punkty może wskazywać na minimalną zmianę o znaczeniu klinicznym, jednak wymaga to dalszych badań w celu potwierdzenia (Ben 2026).

Odpowiedź w skali MG-ADL

- Odsetek osób z odpowiedzią skali MG-ADL (zdefiniowany jako poprawa o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą maksymalnie w 1. tygodniu po ostatnim podaniu leku) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.
- Odsetek osób z poprawą całkowitego wyniku w skali MG-ADL w 4. tygodniu analizy w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.

Odpowiedź w skali QMG

- Odsetek osób z odpowiedzią skali QMG (zdefiniowany jako poprawa o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą maksymalnie w 1. tygodniu po ostatnim podaniu leku) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.
- Odsetek osób z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG w 4. tygodniu analizy w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.

MSE – minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*)

Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin, którzy osiągnęli MSE, zdefiniowany jako całkowity wynik w skali MG-ADL równy 0 lub 1 w dowolnym punkcie czasowym podczas badania.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna

EFG IV vs. EFG SC

Farmakodynamika

Wykazano, że terapia EFG SC nie jest istotnie gorsza od terapii EFG IV. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ADAPT-SC, tj. zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu, został osiągnięty, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności była mniejsza niż 10% (z góry określony margines hipotezy *non-inferiority*).

Tabela 10. Procentowa zmiana całkowitego stężenia IgG względem wartości wyjściowej w 4. tygodniu – populacja AChR-Ab+ (badanie ADAPT-SC)

Punkt czasowy	EFG SC (N=41)		EFG IV (N=43)		MD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
4. tydzień	-66,9 ± 1,5	9,41	-62,4 ± 1,4	9,42	-4,50 (-8,53; -0,47)	0,031

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); IV, dożylny (ang. *intravenous*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); SC, podskórny (ang. *subcutaneous*); SD, odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE, błąd standardowy (ang. *standard error*); p, istotność statystyczna (ang. *p-value*).

W długookresowym badaniu ADAPT-SC+ wyniki w zakresie redukcji całkowitego IgG względem wartości wyjściowej po podaniu EFG SC były spójne z wynikami badania ADAPT (Howard 2024). Szczegółowe informacje dotyczące punktów końcowych z zakresu farmakodynamiki przedstawiono w rozdz. 5.1.1 (badanie ADAPT-SC) oraz w rozdz. 6.1.1 (badanie ADAPT-SC+) AKL wnioskodawcy.

Skuteczność leczenia

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy EFG SC i EFG IV w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania. Klinicznie istotną poprawę (≥ 2 pkt w skali MG-ADL) obserwowano w całym okresie obserwacji, tj. do 10 tyg. dla EFG SC i EFG IV.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby w skali QMG w trakcie obserwacji, z wyjątkiem 3. tygodnia, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę EFG SC. Klinicznie istotną poprawę (≥ 3 punkty w skali QMG) obserwowano po tygodniu oraz dwóch od pierwszego podania odpowiednio w ramieniu EFG SC i EFG IV. CMI utrzymywała się do 8. tyg. łącznie.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy EFG SC i EFG IV w zakresie odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL, QMG do 10. tygodnia analizy oraz osiągających MSE w dowolnym punkcie czasowym (Tabela 11).

Tabela 11. Wyniki skuteczności leczenia – populacja AChR-Ab+ (badanie ADAPT-SC)

Punkt końcowy	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Odpowiedź w skali MG-ADL do 10 tyg.	32/45 (71,1%)	33/46 (71,7%)	0,97 (0,39; 2,41)	0,947	-0,01 (-0,19; 0,18)	0,947
Odpowiedź w skali QMG do 10. tyg.	31/45 (68,9%)	24/45 (53,3%)	1,94 (0,82; 4,58)	0,132	0,16 (-0,04; 0,35)	0,125
MSE w dowolnym punkcie czasowym	20/44 (45,5%)	19/46 (41,3%)	1,18 (0,51; 2,73)	0,691	0,04 (-0,16; 0,25)	0,691

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MSE, minimalny poziom objawów (ang. *minimal symptom expression*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); p - istotność statystyczna; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności leczenia EFG SC vs. EFG IV przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AKL wnioskodawcy.

Dane z fazy przedłużonej badania wskazują na utrzymującą się w dłuższym horyzoncie skuteczność EFG SC w zakresie całkowitego wyniku w skali MG-ADL, CMI w skali MG-ADL i MSE. Poprawę całkowitego wyniku w skali MG-ADL obserwowano już w 1. tygodniu leczenia i utrzymywała się ona do 163. tygodnia (Sanka 2026). Zmiany wyniku w skali MG-ADL, odsetki pacjentów AChR-Ab+ osiągających CMI lub MSE były spójne i powtarzalne do 9 cyklu leczenia. Większość pacjentów z AChR-Ab+ osiągnęła CMI w skali MG-ADL (od 75,4% do 86,1% w zależności od cyklu), a część z nich uzyskała minimalne nasilenie objawów (od 35,5% do 43,5% w zależności od cyklu) (Vu 2025). W dowolnym momencie badania 59,2% pacjentów osiągnęło CMI (Sanka 2026).

Szczegółowe informacje w zakresie skuteczności leczenia w długim okresie obserwacji (badanie ADAPT-SC+) przedstawiono w rozdz. 6.1.2 AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań raportujących dane dotyczące jakości życia dla porównania EFG SC vs. EFG IV.

W badaniu ADAPT-SC+ zaobserwowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowej ocenioną w skali MG-QoL15r, EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5-Dimension, 5-Level*) oraz EQ-5D-5L VAS. Średnia zmiana (SE) wynosiła odpowiednio -4,7 (0,39), 13,8 (1,54) oraz 13,9 (1,32) w 4. tygodniu 1. cyklu leczenia (*clinicaltrials.gov*, Howard 2025). Uzyskane efekty utrzymywały się do 9. cyklu leczenia (Howard 2025). Średnia (SE) zmiana wyniku MG-QoL15r względem wartości wyjściowej od cyklu 1 do cyklu 9 wyniosła -6,7 (0,97) (Vu 2025). Szczegółowe informacje dotyczące jakości życia przedstawiono w rozdz. 6.1.3 AKL wnioskodawcy.

EFG SC vs. RAW

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG SC względem RAW w zakresie zmian wartości w skali MG-ADL i QMG w 4. tygodniu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w 10. tygodniu analizy.

Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego EFG SC vs. RAW

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

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

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod alfa; IV, dożylny (ang. *intravenous*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); p, istotność statystyczna (ang. *p-value*); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RAW, rawulizumab; SC, podskórny (ang. *subcutaneous*).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności leczenia EFG SC vs. RAW przedstawiono w rozdz. 5.2.1 AKL wnioskodawcy.

EFG SC vs. ROZ

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG SC względem ROZ w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4./6. tygodniu analizy oraz odsetka pacjentów z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6 tygodniu analizy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktów końcowych związanych z oceną w skali MG-ADL.

Tabela 13. Wyniki porównania pośredniego EFG SC vs. ROZ

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

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

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod alfa; IV, dożylny (ang. *intravenous*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); p, istotność statystyczna (ang. *p-value*); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); ROZ, rozanoliksyzumab; SC, podskórny (ang. *subcutaneous*).

Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego EFG SC vs. ROZ

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie			
	EFG SC vs. EFG IV	ROZ vs. EFG IV*	EFG SC vs. ROZ			
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Poprawa całkowitego wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej, tydzień 4./6.	1,33 (0,28; 6,34)	0,02 (-0,09; 0,14)	1,05 (0,37; 3,03)	0,04 (-0,18; 0,26)	1,27 (0,19; 8,31), 0,8055	-0,02 (-0,27; 0,23), 0,8745
Poprawa całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej, tydzień 4./6.	1,82 (0,63; 5,28)	0,10 (-0,07; 0,27)	0,20 (0,07; 0,59)	-0,36 (-0,59; -0,13)	9,10 (2,02; 41,00), 0,0040	0,46 (0,17; 0,75), 0,0016

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

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod alfa; IV, dożylnie (ang. *intravenous*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); p, istotność statystyczna (ang. *p-value*); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); ROZ, rozanoliksyzumab; SC, podskórne (ang. *subcutaneous*).

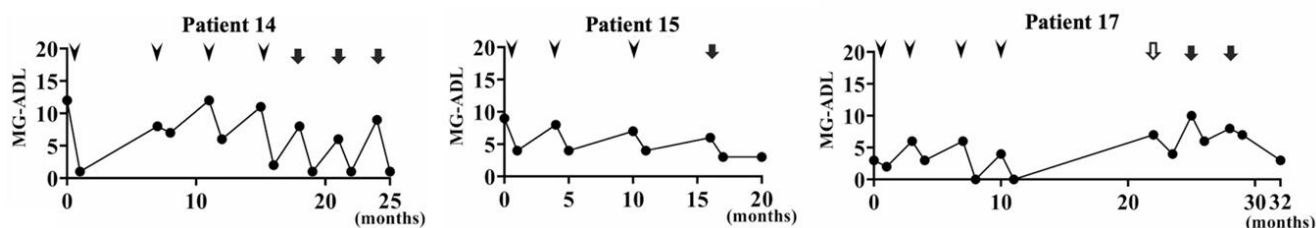
Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności leczenia EFG SC vs. ROZ przedstawiono w rozdz. 5.3.1 AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna – badania RWE

Wyniki badań RWE potwierdzają skuteczność EFG SC w zakresie poprawy wyników w skali MG-ADL (Yoshikawa 2025, King 2024, Falso 2026, De Notariis 2026) oraz w skali QMG (Falso 2026). Szybka i poprawa wyników w skali MG-ADL jest obserwowana po podaniu EFG niezależnie od drogi podania (De Notariis 2026).

Yoshikawa 2025

Do retrospektywnego badania obserwacyjnego Yoshikawa 2025 włączono 17 japońskich pacjentów z gMG. Wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię EFG IV. U trzech pacjentów (nr 14, 15 i 17) dokonano zmiany EFG z postaci dożylnej na podskórną, ze względu na preferencję skrócenia czasu pobytu w szpitalu. Skuteczność EFG SC była porównywalna do wcześniejszych cykli leczenia EFG IV, jednak u pacjentów nadal obserwowano wahania nasilenia objawów miastonii.


Wykres 1. Przebieg kliniczny pacjentów nr 14, 15 i 17

EFG IV – czarny trójkąt, EFG SC – czarna strzałka, ROZ – biała strzałka.

King 2024

Do retrospektywnego badania King 2024 włączono 3 pacjentów z gMG z AChR+, którzy przeszli na EFG SC po 2 cyklach EFG IV. Po przejściu z EFG IV na EFG SC, u jednego pacjenta utrzymała się poprawa osiągnięta podczas leczenia EFG IV, natomiast u dwóch pacjentów odnotowano dalszą poprawę, wyrażoną zmniejszeniem wyniku w skali MG-ADL o ≥ 2 punkty.

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki i wyników z badań Yoshikawa 2025 i King 2024 przedstawiono w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji:

Poniżej przedstawiono wyniki badań RWE wykluczonych z przeglądu wnioskodawcy (przyczyny wykluczenia i uzasadnienie analityków Agencji odnośnie włączenia tych badań do AKL znajdują się w rozdz. 4.1.1.1 AWA).

Falso 2026

Do jednoośrodkowego badania Falso 2026 włączono 20 pacjentów z miastenią AChR-Ab+ leczonych EFG SC, z których 55% (11/20) zmieniło leczenie z EGF IV na EFG SC. Po pierwszym cyklu leczenia EFG SC odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę wyników w skali MG-ADL [-3,35 (-1, -10); $p < 0,0001$] oraz w skali QMG [-4,60 (0, -14); $p = 0,0001$]. U 12 pacjentów (60%) osiągnięto MSE. Wyniki kwestionariusza TSQM-9 (skala 0-100) wskazywały na wysoką postrzeganą skuteczności i wygodę stosowania (średnia $\pm$ SD: odpowiednio 72,7 $\pm$ 23,9 oraz 71,4 $\pm$ 21,8), natomiast ogólna satysfakcja z leczenia była umiarkowana (54,6 $\pm$ 23,4; $n = 15$).

De Notariis 2026

Do badania De Notariis 2026 włączono 1992 pacjentów leczonych EFG IV oraz 622 leczonych EFG SC (pacjenci stosujący obie postacie EFG zostali wykluczeni). Wśród pacjentów, dla których dostępne były dane MG-ADL [IV: $n = 862$ (43%); SC: $n = 214$ (34%)], średnia (SD) największa poprawa względem wartości wyjściowej wyniosła 5,4 (3,3) punktu dla EFG IV (wyjściowy MG-ADL wynosił 8,1; SD=3,7) oraz 4,8 (3,0) punktu dla EFG SC (wyjściowy MG-ADL wynosił 7,6; SD=3,4).

Badania wtórne

Wnioskodawca zidentyfikował jedną metaanalizę sieciową Smith 2024. W zakresie wyników EFG SC badanie Smith 2024 opiera się wyłącznie na badaniu ADAPT-SC. W analizie głównej nie uwzględniono EFG SC, formuła podskórna została włączona wyłącznie do analizy wrażliwości, z uwagi na odmienny projekt badania ADAPT-SC (brak ramienia placebo, porównanie bezpośrednie IV vs SC). W analizie wrażliwości EFG SC wykazał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszym leczeniem w uzyskaniu ≥ 3 -punktowej redukcji w skali QMG (68%) oraz ≥ 5 -punktowej redukcji w skali MG-ADL (85%). Wartości SUCRA dla EFG SC były najwyższe w przypadku: ≥ 3 -punktowej poprawy w QMG (93%) oraz ≥ 5 -punktowej poprawy w MG-ADL (97%). Szczegółowe wyniki i wnioski znajdują się w rozdz. 3.2 AKL.

Poniżej przedstawiono wyniki rankingu skuteczności dla każdej z analizowanych terapii z publikacji Smith 2024 w odniesieniu do skal MG-ADL i QMG na podstawie metaanalizy sieciowej wraz z informacją o statusie refundacyjnym w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 15. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (SUCRA) i prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą technologią (Smith 2024)

Produkt leczniczy	≥ 3 -punktowa poprawa w QMG	≥ 5 -punktowa poprawa w QMG	≥ 3 -punktowa poprawa w MG-ADL	≥ 5 -punktowa poprawa w MG-ADL	Status refundacyjny w Polsce
Prawdopodobieństwo bycia najlepszym (%)					
Efgartigimod IV	27%	62%	15%	11%	Refundowany w ramach PL B.157
Rawulizumab	0%	2%	1%	0%	Refundowany w ramach PL B.157
Rozanoliksyzumab 10 mg/kg	4%	8%	30%	3%	Dawka niezgodna z ChPL
Rozanoliksyzumab 7 mg/kg	0%	5%	20%	1%	Refundowany w ramach PL B.157
Zilukoplan	1%	0%	3%	0%	Ne jest refundowany. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zilbrysę (zilucoplanum) we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2026). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 74/2026).
Ekulizumab	—	2%	1%	0%	Nie jest finansowany w gMG
Efgartigimod SC	68%	21%	30%	85%	Technologia przedmiotowa niniejszej AWA
Placebo	0%	0%	0%	0%	—
SUCRA					
Efgartigimod IV	86%	91%	71%	83%	Refundowany w ramach PL B.157
Rawulizumab	43%	40%	33%	38%	Refundowany w ramach PL B.157
Rozanoliksyzumab 10 mg/kg	60%	64%	78%	58%	Dawka niezgodna z ChPL
Rozanoliksyzumab 7 mg/kg	20%	57%	74%	52%	Refundowany w ramach PL B.157
Zilukoplan	47%	27%	46%	37%	Ne jest refundowany. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją

Produkt leczniczy	≥ 3- punktowa poprawa w QMG	≥ 5- punktowa poprawa w QMG	≥ 3- punktowa poprawa w MG-ADL	≥ 5- punktowa poprawa w MG-ADL	Status refundacyjny w Polsce
					produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplanum) we wnioskowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2026). Prezes Agencji wydał rekomendację warunkowo pozytywną (Rekomendacja nr 74/2026).
Ekulizumab	—	43%	29%	32%	Nie jest finansowany w gMG
Efgartigimod SC	93%	77%	66%	97%	Technologia przedmiotowa niniejszej AWA
Placebo	2%	0%	1%	0%	—

Wykaz skrótów: AWA, Analiza Weryfikacyjna Agencji; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); IV, dożylnie (ang. *intravenous*); MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); PL, program lekowy; QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SC, podskórne (ang. *subcutaneous*); SUCRA, pole pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. *surface under the cumulative ranking curve*).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

EFG IV vs. EFG SC

W badaniu ADAPT-SC nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji AChR-Ab+, dlatego zdarzenia niepożądane przedstawiono w całej badanej populacji. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w horyzoncie 10 tygodni.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa EFG SC vs. EFG IV w badaniu ADAPT-SC (Howard 2024)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane (AEs)	10 tyg.	37/55 (67,3%)	28/55 (50,9%)	1,98 (0,92; 4,29)	0,083	0,16 (-0,02; 0,34)	0,077	-
Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) ^a		8/55 (14,5%)	4/55 (7,3%)	2,17 (0,61; 7,68)	0,230	0,07 (-0,04; 0,19)	0,218	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) ^a		24/55 (43,6%)	12/55 (21,8%)	2,77 (1,21; 6,38)	0,0163	0,22 (0,05; 0,39)	0,012	4,58 (2,57; 21,00)
Jakiegokolwiek ciężkie zakażenie ^a		1/55 (1,8%)	0/55 (0,0%)	3,06 (0,12; 76,65)	0,4970	0,02 (-0,03; 0,07)	0,467	-
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESIs) – infekcje ^b		10/55 (18,2%)	9/55 (16,4%)	1,14 (0,42; 3,06)	0,801	0,02 (-0,12; 0,16)	0,801	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs		2/55 (3,6%)	0/55 (0,0%)	5,19 (0,24; 110,57)	0,292	0,04 (-0,02; 0,10)	0,230	-
Ciężkie AEs (stopień ≥3)		9/55 (16,4%)	4/55 (7,3%)	2,49 (0,72; 8,65)	0,150	0,09 (-0,03; 0,21)	0,136	-
Zgony		0/55 (0,0%)	0/55 (0,0%)	-	-	-	-	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u >10% pacjentów)								
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) – miejscowe ^c	10 tyg.	21/55 (38,2%)	1/55 (1,8%) ^d	33,35 (4,29; 259,47)	0,001	0,36 (0,23; 0,50)	0,000	2,75 (2,01; 4,34)
Ból głowy		7/55 (12,7%)	7/55 (12,7%)	1,00 (0,33; 3,07)	1,000	0,00 (-0,12; 0,12)	1,000	-
Miastenia		6/55 (10,9%)	1/55 (1,8%)	6,61 (0,77; 56,88)	0,085	0,09 (0,00; 0,18)	0,047	11,00 (5,54; 787,94)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia ^a		7/55 (12,7%)	0/55 (0,0%)	17,16 (0,96; 308,41)	0,0537	0,13 (0,03; 0,22)	0,007	7,86 (4,55; 28,79)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	EFG SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia ^a		8/55 (14,5%)	0/55 (0,0%)	19,86 (1,12; 353,29)	0,0418	0,15 (0,05; 0,24)	0,003	6,88 (4,12; 20,70)

Wykaz skrótów: AEs, zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); AESIs, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EFG, efgartigimod alfa; ISR, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reaction*); IV, dożylna (ang. *intravenous*); n, liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie; NNTH, liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); p, istotność statystyczna (ang. *p-value*); RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SAEs, poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*), SC, podskórne (ang. *subcutaneous*); TEAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali badany produkt leczniczy (IMP, ang. *investigational medicinal product*).

^a Dane z plakatu van Doorn 2024.

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

^b AEs należące do klasy „zakażeń i zarażeń pasożytniczych” zostały uznane za AESI, ponieważ pacjenci z miastenią (MG) są bardziej podatni na zakażenia, prawdopodobnie w związku ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Ponadto EFG powoduje przejściowe obniżenie całkowitego stężenia przeciwciał klasy IgG.

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

^c ISR w ramieniu otrzymującym EFG SC miały wyłącznie nasilenie łagodne (18/21 uczestników) lub umiarkowane (3/21 uczestników). Większość ISR miała charakter przemijający, ustępowała bez leczenia i żadna nie prowadziła do przerwania terapii.

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

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

^d Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych z grupy ISR. To zdarzenie niepożądane zostało błędnie zakodowane (powinno być zaklasyfikowane jako „Reakcja na cewnik”).

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść EFG SC względem EFG IV w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISR), wysypki w miejscu wstrzyknięcia, zaostrzeń objawów miastonii¹⁴ i rumienia w miejscu wstrzyknięcia¹⁵. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 67,3% pacjentów w ramieniu EFG SC i 50,9% w ramieniu EFG IV. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Odnotowano 2 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania EFG SC. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących EFG SC to miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (38,2%; miały wyłącznie nasilenie łagodne lub umiarkowane).

W 3,5-letnim okresie obserwacji w badaniu ADAPT-SC+ (dla populacji N=180) zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 92,8% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) u 30,6% pacjentów. Odnotowano śmiertelność na poziomie 2,8%. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to rumień w miejscu wstrzyknięcia (30,6%), COVID-19 (28,9%), ból głowy (26,7%) oraz zapalenie nosogardła (20,0%) (NCT04818671).

Badania RWE wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa EFG SC. W badaniu Yoshikawa 2025, u jednego pacjenta wystąpiła wysypka w miejscu wstrzyknięcia po zmianie na EFG SC. W badaniu King 2024 nie zgłoszono działań niepożądanych po podaniu EFG SC. W badaniach Falso 2026 i De Notariis 2026 nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania EFG SC.

Wyniki opracowania wtórnego Smith 2024 wskazują, że EFG SC charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem innych inhibitorów FcRn oraz inhibitorów dopełniacza.

Szczegółowe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. 5.1.4 (EFG SC vs. EFG IV, badanie ADAPT-SC) 6.1.4 i 6.1.5 (ADAPT-SC+), 7 (badania RWE) oraz 3.2 (opracowanie wtórne Smith 2024) AKL wnioskodawcy.

¹⁴ W przypadku OR różnica nieistotna statystycznie. W przypadku RD wartość p wskazuje na różnicę istotną statystycznie, ale według przedziału ufności różnica jest na granicy istotności statystycznej.

¹⁵ W przypadku OR różnica nieistotna statystycznie, w przypadku RD wartość p wskazuje na różnicę istotną statystycznie.

EFG SC vs. RAW oraz EFG SC vs. ROZ

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodziły odpowiednio z badań ADAPT-SC (dla EFG SC), CHAMPION MG (dla RAW) i MycarinG (dla ROZ). Ze względu na odmienny horyzont czasowy badań (ADAPT-SC – 10 tygodni, CHAMPION MG – 26 tygodni, MycarinG – 14 tygodni) oraz różnice w terminologii pomiędzy badaniami MycarinG (raportowano zdarzenia niepożądane związane czasowo z leczeniem, tj. TEAE) i ADAPT-SC (stosowano ogólne określenie zdarzeń niepożądanych, tj. AE) nie przeprowadzono analiz statystycznych.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane podczas stosowania EFG SC, RAW i ROZ w badaniach ADAPT-SC, CHAMPION MG i MycarinG

Punkt końcowy	ADAPT-SC Okres obserwacji: 10 tyg.	CHAMPION MG Okres obserwacji: 26 tyg.	MycarinG Okres obserwacji: 14 tyg.
	EFG SC n/N (%)	RAW n/N (%)	ROZ n/N (%)*
Zdarzenia niepożądane (AEs)	37/55 (67,3)	78/86 (90,7)	47/58 (81,0)
Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs)	8/55 (14,5)	20/86 (23,3)	5/58 (8,6)
Zdarzenia szczególnego zainteresowania (AESIs)	10/55 (18,2)	-	-
Przerwanie leczenia z powodu AE	2/55 (3,6)	2/86 (2,3)	2/58 (3,4)
Ciężkie AE (stopień ≥3)	9/55 (16,4)	25/86 (29,1)	3/58 (5,2)
Zgony	0/55 (0,0)	2/86 (2,3)	0/58 (0,0)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)	21/55 (38,2)	-	-
Ból głowy	7/55 (12,7)	16/86 (18,6)	27/58 (46,6)
COVID-19	2/55 (3,6)	2/86 (2,3)	-
Miastenia	6/55 (10,9)	1/86 (1,2)	1/58 (1,7)

W badaniu MycarinG raportowano zdarzenia niepożądane związane czasowo z leczeniem (TEAEs), natomiast w badaniu ADAPT-SC stosowano ogólne określenie zdarzeń niepożądanych (AE). Ze względu na różnice w terminologii oraz na odmienny horyzont czasowy badań (ADAPT-SC – 10 tyg., CHAMPION MG – 26 tyg., MycarinG – 14 tyg.) nie przeprowadzono analiz statystycznych.

* Dane raportowane dla pacjentów z przeciwciałami AChR Ab+, dane z publikacji Habib 2024.

Wykaz skrótów: AE, zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); AESI, zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); EFG, efgartigimod alfa; RAW, rawulizumab; ROZ, rozanoliksyzumab; SAEs, poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*); SC – podskórne (ang. *subcutaneous*); TEAEs, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 67,3% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 90,7% pacjentów leczonych RAW i 81,0% pacjentów leczonych ROZ. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 14,5% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 23,3% i 8,6% pacjentów leczonych RAW i ROZ. Pogorszenie miastonii raportowano u 10,9% pacjentów leczonych EFG SC oraz u 1,2% i 1,7% pacjentów leczonych RAW i ROZ. Zgony odnotowano u 2,3% pacjentów leczonych RAW, nie odnotowano zgonów u pacjentów leczonych EFG SC i ROZ.

Szczegółowe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa EFG SC vs. RAW i EFG SC vs. ROZ przedstawiono w rozdz. 5.2.3 i 5.3.3 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wyniki wyszukiwania informacji dotyczących bezpieczeństwa efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce na stronach EMA, URPL FDA, Lareb, MHRA oraz TGA. W dniu 14.07.2026 r. wnioskodawca przeszukał także bazę EudraVigilance dla efgartigimodu alfa niezależnie od drogi podania oraz bazę VigiAccess dla podskórnej postaci efgartigimodu alfa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, lek Vyvgart jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Według ChPL, dla produktu leczniczego Vyvgart w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 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 zarówno w cyklicznym, jak i ciągłym schemacie dawkowania był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa postaci dożylniej.

Na stronie EMA dostępny jest także Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. RMP, *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Vyvgart.

Na stronie FDA zidentyfikowano informację na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa efgartigomodu alfa w postaci podskórnej, dane datowane na styczeń - marzec 2025. Dotyczą one ewentualnego występowania ciężkiego zaostrzenia przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej poliradikuloneuropatii.

Agencja MHRA opublikowała komunikat dotyczący produktu Vyvgart, roztworu do wstrzykiwań w fiolce, wskazując na nieprawidłową informację w ulotce dla pacjenta w zakresie miejsca podania podskórnego.

Na stronie Lareb odnaleziono ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności w przypadku stosowania produktu leczniczego Vyvgart.

Na stronach URPL oraz TGA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Vyvgart.

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa efgartigimodu alfa odnaleziono na stronach internetowych znajdujących się w Aneksie 14. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie EudraVigilance i VigiAccess oraz dodatkowe w bazie AEMS.

W bazie EudraVigilance, prowadzonej przez EMA, na dzień 23.08.2026 r. zidentyfikowano 780 zgłoszeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Vyvgart niezależnie od drogi podania. Największa ilość zgłoszeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i zmiany w miejscu podania (n=328), chorób układu nerwowego (n=258) oraz infekcji i chorób pasożytniczych (n=222).

W bazie VigiAccess w dniu 28.08.2026 r. zidentyfikowano 980 działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse drug reactions*) dotyczących efgartigimodu alfa w postaci podskórnej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (n=191), choroby układu nerwowego (n=117) oraz infekcje i choroby pasożytnicze (n=80).

W bazie AEMS, na dzień 28.08.2026 r., całkowita liczba zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Vyvgart w postaci podskórnej wyniosła 356, z których 309 stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), w tym 19 zgonów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. efgartigimodu alfa w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (EFG SC), jest efgartigimod alfa w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej (EFG IV), rawulizumab (RAW; Ultomiris) oraz rozanoliksyzumab (ROZ; Rystiggo).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z gMG, z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+), stosujący standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

Perspektywa

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na brak współpłacenia, odstąpiono od wyodrębniania osobnej perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Wyniki dla perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami dla perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Model

Model został przygotowany w MS Excel.

W związku z brakiem istotnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy analizowanymi lekami w terapii miastonii, w analizie przyjęto założenie równoważności efektów klinicznych. Założenie to pozwoliło na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów oraz na oszacowanie ilorazu kosztu i efektu z uwzględnieniem jedynie różnic kosztowych pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Ze względu na zbliżony schemat dawkowania, porównywalną skuteczność kliniczną oraz podobny profil bezpieczeństwa EFG IV oraz EFG SC, przyjęto identyczne założenia dla obu dróg podania.

Komentarz analityków Agencji:

Powyższe założenie jest niespójne z argumentacją wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry kliniczne:

Schemat leczenia:

- EFG SC i IV: w analizie podstawowej schemat leczenia na podstawie danych NFZ dotyczących średniego czasu (w dniach) pomiędzy ostatnim podaniem leku w danym cyklu a pierwszym podaniem w cyklu kolejnym.
- RAW: schemat leczenia przyjęto zgodnie z ChPL Ultomiris;
- ROZ: schemat leczenia przyjęto na podstawie danych klinicznych z publikacji Bril 2025, stanowiącej zbiorczą analizę danych z badania rejestracyjnego III fazy MycarinG oraz dwóch otwartych badań przedłużonych: MG0004 i MG0007. Schemat ten odpowiada klinicznej indywidualizacji częstości cykli opisanej w ChPL Rystiggo. Natomiast do wyznaczenia odstępów pomiędzy cyklami wykorzystano raportowany w badaniu rozkład przerw bez leczenia.

Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (definiowane 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; zgodnie z PL B.157) EFG SC, EFG IV, RAW oraz ROZ w analizie podstawowej przyjęto na podstawie oszacowań dla EFG IV na podstawie danych NFZ, zgodnie z którymi 1 z 34 pacjentów (2,94%) włączonych do programu lekowego B.157 i leczonych EFG IV zakończył terapię po pierwszym cyklu z powodu braku skuteczności leczenia. Odsetek wyliczony na tej podstawie zastosowano w ramach analizy podstawowej w każdym cyklu, w którym dokonywano oceny skuteczności.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia oparto na danych dla EFG IV przekazanych przez NFZ, zgodnie z którymi nie odnotowano przypadków przerwania terapii EFG IV z powodu działań niepożądanych, toksyczności ani nadwrażliwości na lek. W związku z tym przyjęto, leczenia z tych przyczyn wynosi 0% dla EFG IV, EFG SC, RAW i ROZ.

Szczegółowe informacje dotyczące założeń w zakresie parametrów klinicznych przedstawiono w rozdz. 2.2 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanego leku,
- koszt technologii opcjonalnych,
- koszt podania leczenia,
- koszt monitorowania leczenia.

Nie szacowano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

Tabela 18. Koszty produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 × 5 ml

Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS				
Z RSS				

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

Koszt technologii opcjonalnych

- EFG IV – PLN/fiolkę (z RSS);
- RAW – 48,07 PLN/mg¹⁶;
- ROZ – 137,73 PLN/mg (koszt oszacowany na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ, tj. bez RSS; brak danych dotyczących rzeczywistego kosztu stosowania leku¹⁷).

¹⁶ Realny koszt preparatu Ultomiris (RAW) wnioskodawca oszacował na podstawie danych raportowanych w portalu IkarPro.

¹⁷ Produkt leczniczy Rystiggo® został objęty refundacją od 1 lipca 2026 r.

Zużycie EFG IV, RAW i ROZ oszacowano w oparciu o schemat podawania opisany odpowiednio w ChPL Vyvgart, ChPL Ultomiris i ChPL Rystiggo. EFG IV i ROZ podawane są drogą infuzji dożylną, natomiast ROZ drogą infuzji podskórnej. Dawkowanie wszystkich trzech substancji zależy od masy ciała pacjenta.

Oszacowano, że 3,40% pacjentów otrzymuje 1 fiolkę EFG IV, 39,55% – 2 fiolki EFG IV, a 57,06% – 3 fiolki EFG IV na jeden wlew.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu oszacowania dawkowania oraz rozkładu masy ciała pacjentów wykorzystanego do określenia odsetka chorych otrzymujących poszczególne dawki ocenianych technologii (EFG IV, RAW i ROZ) znajdują się w rozdz. 2.4.2 AE wnioskodawcy.

Koszt podania leczenia

Przyjęto, że koszt podania EFG IV i RAW odbywa się w ramach świadczeń: hospitalizacja związana z wykonaniem programu/hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego.

W przypadku EFG SC oraz ROZ w modelu przyjęto, że podanie leku przez personel medyczny podczas pierwszego cyklu oraz pierwszej dawki drugiego cyklu odbywa się w ramach jednego z dwóch świadczeń: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego albo przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lekowego. W dalszej fazie terapii EFG SC oraz ROZ przyjęto, że 100% pacjentów przejdzie na samodzielne podawanie leku, dlatego nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z podaniem. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym 17% pacjentów korzysta z możliwości samodzielnego podawania leku, a także wariant zakładający brak samodzielnego podań leku, tj. podawanie leku przez personel medyczny wszystkim pacjentom przez cały okres leczenia.

Koszt monitorowania leczenia

Obejmuje koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.157 wyznaczonego na podstawie wycen NFZ i przeliczonego na koszt tygodniowy.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów i źródeł wykorzystanych do ich oszacowania znajdują się w rozdz. 2.4 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Z uwagi na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa EFG SC, EFG IV, RAW oraz ROZ wykazany w analizie klinicznej, w modelu przyjęto na podstawie badań Sacca 2023 i Dewilde 2023a, identyczne wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z uogólnioną miastenią tj. 0,79.

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdz. 2.3 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w wariancie bez RSS przyjął cenę nieuwzględniającą RSS zarówno dla EFG SC, jak i EFG IV / RAW. Analitycy Agencji skorygowali obliczenia w modelu wnioskodawcy poprzez zastosowanie dla komparatora najlepszej znanej ceny, tj. dla:

- EFG IV: ceny z uwzględnieniem RSS,
- RAW: ceny raportowanej z portalu IkarPro

w obu analizowanych wariantach. Cena EFG SC została przyjęta odpowiednio bez RSS oraz z RSS. Pozostałe założenia modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

Wnioskodawca w wariancie bez RSS i z RSS, ze względu na brak dostępnych danych dotyczących rzeczywistego kosztu stosowania leku¹⁸, uwzględnił koszt ROZ oszacowany na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ, tj. bez RSS.

¹⁸ Produkt leczniczy Rystiggo® został objęty refundacją od 1 lipca 2026 r.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

EFG SC vs. EFG IV

W wariantcie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest wyższy od kosztu terapii EFG IV o ok. [redacted] PLN.

W wariantcie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest [redacted] od kosztu terapii EFG IV o ok. [redacted] PLN.

Tabela 19. Różnica w kosztach terapii EFG SC vs. EFG IV

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, EFG SC vs. EFG IV [PLN]
Bez RSS					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; EFG IV, efgartigimod alfa dożylny; EFG SC, efgartigimod alfa podskórny; RSS, instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

^ obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS EFG IV

EFG SC vs. RAW

W wariantcie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest wyższy od kosztu terapii RAW o ok. [redacted] PLN.

W wariantcie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest [redacted] od kosztu terapii RAW o ok. [redacted] PLN.

Tabela 20. Różnica w kosztach terapii EFG SC vs. RAW

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, EFG SC vs. RAW [PLN]
Bez RSS					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; EFG IV, efgartigimod alfa dożylny; EFG SC, efgartigimod alfa podskórny; RAW, rawulizumab; RSS, instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

^ obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem ceny RAW na podstawie danych z IkarPro.

EFG SC vs. ROZ

W wariantcie bez RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest niższy od kosztu terapii ROZ o ok. [redacted] PLN.

W wariantcie z RSS całkowity roczny koszt stosowania EFG SC wynosi ok. [redacted] PLN i jest [redacted] od kosztu terapii ROZ o ok. [redacted] PLN.

Tabela 21. Różnica w kosztach terapii EFG SC vs. ROZ*

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, EFG SC vs. ROZ [PLN]
Bez RSS					

¹⁹ Obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS EFG IV.

²⁰ Obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem ceny RAW na podstawie danych z IkarPro.

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, EFG SC vs. ROZ [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z RSS					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykaz skrótów: CZN, cena zbytu netto; EFG IV, efgartigimod alfa dożylny; EFG SC, efgartigimod alfa podskórny; ROZ, rozanoliksyzumab; RSS, instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

* Ze względu na brak dostępnych danych, koszt ROZ we wszystkich wariantach analizy odpowiada kosztowi bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość urzędowej cena zbytu netto produktu leczniczego EFG SC, przy której koszt jego stosowania zrówna się z kosztem stosowania komparatora wynosi:

- Dla porównania z EFG IV (cena zgodna z art. 13 ust. 3 UoR):

[REDACTED]

- Dla porównania z RAW:

[REDACTED]

- Dla porównania z ROZ²¹:

[REDACTED]

[^] Ceny z modelu ekonomicznego wnioskodawcy skorygowane przez Analityków Agencji poprzez zastosowanie dla komparatora EFG IV najlepszej znanej ceny, tj. ceny z uwzględnieniem RSS, w obu analizowanych wariantach. Dla RAW przyjęto w obu wariantach cenę dostępną z IkarPro, a nie z Obwieszczenia. Cena EFG SC została przyjęta odpowiednio bez RSS oraz z RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania EFG SC z EFG IV, RAW oraz ROZ testowano łącznie 12 scenariuszy dla każdego porównania. Zestawienie scenariuszy i parametrów wraz z uzasadnieniem znajdują się w rozdz. 2.6.1 AE wnioskodawcy.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na zmianę względem analizy podstawowej miały scenariusze dotyczące maksymalnego odstępu pomiędzy pierwszymi podaniami leku w kolejnych cyklach oraz odsetka pacjentów przerywających leczenie, przyjętego na podstawie badań klinicznych.

W wariancie z RSS EFG SC pozostawało tańsze od wszystkich ocenianych komparatorów we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie bez RSS EFG SC pozostawało droższe od EFG IV i RAW we wszystkich scenariuszach, natomiast w porównaniu z ROZ EFG SC było tańsze w większości analizowanych scenariuszy.

EFG SC vs. EFG IV

W wariancie z RSS największą zmianę względem analizy podstawowej zaobserwowano w scenariuszu dotyczącym uwzględnienia odsetka przerwania leczenia na podstawie badań klinicznych [REDACTED]

²¹ Ze względu na brak dostępnych danych, oszacowano w oparciu o koszt ROZ bez RSS.

■ We wszystkich analizowanych scenariuszach EFG SC pozostawało tańsze od EFG IV.

W wariancie bez RSS największą zmianę względem analizy podstawowej zaobserwowano w scenariuszu dotyczącym uwzględnienia maksymalnego odstępu pomiędzy pierwszymi podaniami leku w kolejnych cyklach ■ We wszystkich analizowanych scenariuszach EFG SC pozostawało droższe od EFG IV.

EFG SC vs. RAW

Zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS największą zmianę względem analizy podstawowej zaobserwowano w scenariuszu dotyczącym uwzględnienia maksymalnego odstępu pomiędzy pierwszymi podaniami leku w kolejnych cyklach ■

■ We wszystkich analizowanych scenariuszach EFG SC pozostawało tańsze od RAW w wariancie z RSS, natomiast droższe w wariancie bez RSS.

EFG SC vs. ROZ

W wariancie z RSS największą zmianę względem analizy podstawowej zaobserwowano w scenariuszu dotyczącym uwzględnienia odsetka przerwania leczenia na podstawie badań klinicznych ■). We wszystkich analizowanych scenariuszach EFG SC pozostawało tańsze od ROZ.

W wariancie bez RSS największą zmianę względem analizy podstawowej zaobserwowano w scenariuszu dotyczącym przerwania leczenia na podstawie badań klinicznych ■ oraz w scenariuszu dotyczącym uwzględnienia maksymalnego odstępu pomiędzy pierwszymi podaniami leku w kolejnych cyklach ■ W scenariuszu dotyczącym uwzględnienia odsetka przerwania leczenia na podstawie badań klinicznych, EFG SC okazało się droższe od ROZ. W pozostałych analizowanych scenariuszach EFG SC pozostawało tańsze od ROZ.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości dla znajdują się w rozdz. 3. AE.

Walidacja modelu

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu podstawiając zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań RWE, które mogłyby posłużyć do zewnętrznej walidacji modelu.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę zidentyfikowano jedną analizę dotyczącą stosowania EFG SC we wnioskowanej populacji pacjentów. W opracowaniu PBAC 2025 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem EFG IV, przyjmując roczny horyzont czasowy, średnio 4,72 cyklu i 18,88 podań na pacjenta rocznie oraz równoważność jednej dawki EFG SC 1000 mg z 2,4 fiołki EFG IV 400 mg. Wskazano na niższe koszty podania EFG SC, jednak ceny leków, całkowite koszty roczne oraz wynik inkrementalny zostały utajnione. W konsekwencji przeprowadzenie pełnej walidacji konwergencji wyników modelu nie było możliwe.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca prawidłowo porównał wnioskowaną technologię z EFG IV, RAW i ROZ. W opinii analityków Agencji, obok ww. technologii zasadnym jest uwzględnienie RTX jako komparatora w przedmiotowym wniosku. Dodatkowo, mając na uwadze prowadzony proces refundacyjny dla ZILU, a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ZILU należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej. Komentarz analityków Agencji dotyczący RTX i ZILU jako komparatorów oraz argumentacja wnioskodawcy o nieuwzględnieniu tych komparatorów została opisana w rozdz. 3.3. AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). <u>EFG SC vs. EFG IV</u> W analizie bezpieczeństwa porównującej EFG SC z EFG IV wykazano IS różnicę na niekorzyść EFG SC w zakresie zaostrzenia objawów miastennii, w związku z czym istnieje niepewność co do terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną i zdaniem Analityków Agencji analiza powinna być przeprowadzona w formie analizy użyteczności-kosztów. <u>EFG SC vs. RAW i EFG SC vs. ROZ</u> Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań head-to-head porównujących EFG SC z RAW i ROZ oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej porównywanych terapii. Dodatkowo wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG SC w porównaniu do RAW w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tyg. oraz IS różnicę na korzyść EFG SC w porównaniu do ROZ w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4./6. tyg. analizy oraz odsetka pacjentów z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6 tyg. analizy. Zdaniem Analityków Agencji nie przedstawiono wiarygodnych źródeł wskazujących na równorzędność terapii. W związku z powyższym CMA jest niezasadna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca przyjął użyteczność 0,79 na podstawie średnich wartości z publikacji Sacca 2023 i Dewilde 2023a. Należy wskazać, że wnioskodawca założył porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo EFG SC oraz komparatorów, w związku z tym przyjęto identyczne wartości użyteczności dla wszystkich analizowanych interwencji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wykaz skrótów: AWA, analiza weryfikacyjna Agencji; CMA, analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); EFG IV, efgartigimod alfa dożylny; EFG SC, efgartigimod alfa podskórny; MG-ADL, skala oceny aktywności dnia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG, ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); RAW, rawulizumab; ROZ, rozanoliksyzumab; RTX, rytuksymab; ZILU, zilukoplan.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Miastenia jest chorobą o charakterze przewlekłym, a leczenie może być kontynuowane długoterminowo, zależnie od utrzymania efektu klinicznego i tolerancji terapii. Przy czym należy podkreślić, że ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi terapiami, porównanie kosztów w krótszym horyzoncie czasowym jest wystarczające do ukazania różnic w kosztach leczenia;*
- *Parametr prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi. Dane przekazane przez NFZ wskazują, że żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych, toksyczności oraz nadwrażliwości na lek, natomiast 1 z 34 pacjentów przerwał leczenie efgartigimodem alfa IV po pierwszym cyklu terapii z powodu braku skuteczności leczenia. (...) W modelu ekonomicznym, uzyskany z danych NFZ odsetek wykorzystano jako przybliżenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia podczas każdej oceny skuteczności dla efgartigimodu alfa (SC i IV), rawulizumabu i rozanoliksyzumabu. Założenia te stanowią uproszczenie mogące prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego odsetka pacjentów przerywających terapię. W celu oceny wpływu tego założenia na wyniki modelu w analizie wrażliwości wykorzystano dane z badań klinicznych (...);*
- *W modelu przyjęto z góry określone odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, mimo że w praktyce klinicznej częstotliwość ich rozpoczynania może być indywidualnie dostosowywana do potrzeb pacjenta i przebiegu choroby.*
- *(...) koszt rozanoliksyzumabu uwzględniono w modelu wyłącznie na poziomie ceny wynikającej z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia, tj. bez RSS.*
- *Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.157 przyjęto na podstawie zarządzenia nr 43/2026/DGL (załącznik nr 2). Ze względu na to, że rozanoliksyzumab został objęty refundacją stosunkowo niedawno, na moment przeprowadzania analizy zarządzenie nie zawierało jeszcze odrębnej pozycji rozliczeniowej dedykowanej temu leкови. Wobec braku takiej danej, koszt monitorowania i diagnostyki rozanoliksyzumabu przyjęto na poziomie analogicznym jak dla efgartigimodu alfa;*
- *W analizie podstawowej przyjęto, że od drugiego podania w drugim cyklu leczenia 100% pacjentów będzie stosować efgartigimod alfa SC samodzielnie lub z pomocą opiekuna. (...) W praktyce klinicznej część pacjentów, ze względu na stan zdrowia, sprawność manualną, dostępność opiekuna lub indywidualne preferencje, może jednak nadal wymagać podawania leku przez personel medyczny. Wpływ tego założenia oceniono w analizie wrażliwości, uwzględniając dwa warianty alternatywne: całkowity brak podań samodzielnych oraz wariant pośredni, w którym 17% wszystkich podań realizowanych jest samodzielnie. Wartość 17% oszacowano na podstawie danych dotyczących realizacji programu lekowego B.107 obejmującego leczenie omalizumabem. (...) Analogiczną strukturę podań samodzielnych i realizowanych przez personel medyczny przyjęto również dla rozanoliksyzumabu.*

Wszystkie zidentyfikowane przez wnioskodawcę ograniczenia znajdują się w AE (rozdz. 4, str. 56-58).

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). W swojej argumentacji wnioskodawca wskazuje: „Biorąc pod uwagę brak dowodów wskazujących na niższą skuteczność efgartigimodu alfa SC względem uwzględnionych komparatorów oraz brak możliwości wiarygodnego ilościowego przełożenia zaobserwowanych różnic klinicznych na długoterminowe efekty zdrowotne, w analizie podstawowej przyjęto założenie o porównywalności

efektów zdrowotnych ocenianych technologii. W konsekwencji uznano, że o wyborze terapii mogą decydować przede wszystkim różnice w kosztach ich stosowania, co uzasadnia przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.”

Należy mieć na uwadze, że brak dowodów wskazujących na niższą skuteczność EFG SC względem uwzględnionych komparatorów nie jest tożsamy z wykazaniem równorzędności porównywanych terapii.

W analizie bezpieczeństwa EFG SC vs. EFG IV wykazano IS różnicę na niekorzyść EFG SC w zakresie zaostżenia objawów miastonii, w związku z czym istnieje niepewność co do terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną i zdaniem Analityków Agencji analiza powinna być przeprowadzona w formie analizy użyteczności-kosztów.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko tłumacząc, że „(...) *pojedynczy, granicznie istotny wynik dla RD w zakresie zdarzenia „miastenia” nie podważa ogólnego wniosku o porównywalnej skuteczności obu dróg podania. Jednocześnie nie należy utożsamiać równorzędności skuteczności z identycznością profilu bezpieczeństwa. Postać SC wiązała się z większą częstością łagodnych i przemijających reakcji miejscowych, wynikających ze specyfiki drogi podania, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich SAE, ciężkich AE, zakażeń ani przerwania leczenia z powodu AE.*”

W przypadku porównania EFG SC vs. RAW wykazano IS różnicę na korzyść EFG SC w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyniku ciężkości choroby w skali MG-ADL w 4. tyg., natomiast w porównaniu EFG SC vs. ROZ wykazano IS różnicę na korzyść EFG SC w porównaniu do ROZ w zakresie zmian wartości w skali QMG w 4./6. tyg. analizy oraz odsetka pacjentów z poprawą całkowitego wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty względem wartości wyjściowej w 4./6 tyg. analizy.

Dodatkowo wyniki skuteczności i bezpieczeństwa EFG SC względem RAW oraz ROZ, przyjęte w analizie ekonomicznej zostały oszacowane na podstawie podwójnego porównania pośrednie metodą Buchera. W pierwszym etapie porównano EFG IV z RAW oraz ROZ z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, natomiast w drugim etapie zestawiono EFG SC z RAW i ROZ, przyjmując EFG IV jako wspólny komparator. Tak skonstruowana ścieżka dowodowa zwiększa niepewność oszacowań, gdyż wiarygodność wyniku końcowego zależy od spełnienia założenia porównywalności badań włączonych do obu etapów porównania pośredniego, w szczególności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i charakterystyki badań, jak również od prawidłowego uwzględnienia skumulowanej niepewności.

W związku powyższymi argumentami zdaniem Analityków Agencji, analiza powinna być przeprowadzona w formie analizy użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania ze wszystkimi obranymi komparatorami.

- Wnioskodawca pomimo wezwania w piśmie do wymagań minimalnych nie uwzględnił ZILU oraz RTX jako komparatora. W opinii Analityków Agencji, ww. komparatory powinny zostać uwzględnione w niniejszej analizie. Szczegółowa argumentacja wnioskodawcy oraz komentarz Analityków Agencji zostały opisane w rozdz. 3.3 AWA.
- Przyjęcie jednakowego prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, toksyczności lub nadwrażliwości na lek (na poziomie 0%) dla wszystkich ocenianych technologii (EFG IV, EFG SC, RAW i ROZ) wyłącznie na podstawie danych NFZ dotyczących EFG IV.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, zakładając brak różnic pomiędzy ocenianymi technologiami.
- Wnioskodawca w wariantcie bez RSS nie uwzględnił najlepszej znanej ceny dla komparatorów, tj. EFG IV uwzględniającej obowiązujący RSS oraz ceny RAW oszacowanej na podstawie danych raportowanych w portalu IkarPro. Przyjęcie takich cen komparatorów jest zasadne w celu właściwej oceny wpływu zaproponowanego RSS dla technologii wnioskowanej na wyniki analizy ekonomicznej. W związku z powyższym w wynikach analizy (rozdz. 5.2 AWA), Analitycy Agencji przedstawili wyniki oszacowane na podstawie modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem ww. cen komparatorów, tj. z uwzględnieniem RSS dla EFG IV oraz ceny RAW raportowane w portalu IkarPro.
- Ze względu na fakt, iż analizę ekonomiczną oparto na wynikach analizy klinicznej, wszelkie ograniczenia AKL są zasadne również w przypadku AE.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

²² Dane od stycznia 2025 r. do kwietnia 2026 r.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Odstąpienie od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) uzasadniono brakiem współpłacenia pacjenta za ocenianą technologię, wynikającym z jej finansowania w ramach programu lekowego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z uogólnioną postacią miastennii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny, stosujący standardową terapię zgodnie z zapisami programu lekowego B.157. Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G.70.0).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ, dotyczące liczby pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do terapii dożylnym EFG w ramach programu lekowego B.157. Dodatkowo w celu uwzględnienia trendu wzrostowego liczby pacjentów leczonych efgartigimodem alfa w czasie, wykorzystano Otwarte dane NFZ dane dotyczące pacjentów leczonych efgartigimodem alfa z rozpoznaniem miastennii oznaczonym kodem ICD-10 G70.0.

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania EFG SC ze środków publicznych. W obliczeniach założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje EFG IV, natomiast żaden pacjent nie stosuje EFG SC.

W scenariuszu nowym założono, że w trakcie terapii część pacjentów otrzymujących EFG IV będzie przechodzić na postać podskórną. W obliczeniach przyjęto, że udział EFG SC w rynku wyniesie [REDACTED], przy czym w pierwszym roku zakłada się [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniano alternatywnych odsetków przejmowania rynku przez EFG SC.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (EFG IV i SC) oraz koszty podania i monitorowania leczenia. Nie szacowano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ koszty te, jak wskazuje wnioskodawca, nie różnicują ocenianej technologii. Koszty przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, zarówno dla wnioskowanego leku, jak i dla technologii opcjonalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego B.157. przy użyciu dożylniej formulacji preparatu Vyvgart, co stanowi ograniczenie oszacowań (szczegóły w rozdz. 6.3.1. AWA)

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 2.1.5.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0		
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	11 544 156^	46 781 672^		

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.2.

^obliczenia własne Agencji na podstawie arkusza kalkulacyjnego BIA wnioskodawcy. Wnioskodawca w wariantcie bez RSS przyjął cenę nieuwzględniającą RSS zarówno dla EFG SC, jak i EFG IV. Analitycy Agencji skorygowali obliczenia w modelu wnioskodawcy poprzez zastosowanie dla komparatora EFG IV ceny z uwzględnieniem RSS, w obu analizowanych wariantach. Cena EFG SC została przyjęta odpowiednio bez RSS oraz z RSS. Pozostałe założenia modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Vyvgart SC w ampułkostrzykawce w wariantcie podstawowym będzie wiązało się z wzrostem kosztów NFZ o ok. 11,54 mln PLN w I roku i o ok. 46,78 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Prognozowane oszczędności w wariantcie z RSS wynikają przede wszystkim z niższego kosztu farmakoterapii EFG SC względem EFG IV, związanego m.in. z zależnym od masy ciała zużyciem fiolek EFG IV. Dodatkowe oszczędności wynikają z niższych kosztów podania EFG SC, przy założeniu, że od drugiego podania w drugim cyklu lek będzie podawany samodzielnie przez wszystkich pacjentów lub ich opiekunów, przy koszcie podania równym 0 PLN.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wartości skrajne liczebności populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również analizę wrażliwości w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do parametru mającego według wnioskodawcy największy wpływ na ostateczne wyniki analizy ekonomicznej,

tj. odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności oraz działań niepożądanych, toksyczności i nadwrażliwości na lek.

Komentarz analityków Agencji

W odpowiedzi na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że przeprowadził dodatkowe scenariusze analizy uwzględniające alternatywne założenia dotyczące sposobu podawania leku (samodzielne podanie przez pacjenta, podanie w AOS lub w ramach jednodniowej hospitalizacji) oraz scenariusz zakładający finansowanie EFG SC i EFG IV [REDAKTOWANO]. Jednak w części opisującej analizę wrażliwości oraz w prezentowanych wynikach uwzględniono wyłącznie scenariusz dotyczący odsetka pacjentów przerywających leczenie.

Wariant minimalny i maksymalny analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym oraz maksymalnym z perspektywy NFZ [PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok
z RSS		
minimalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
maksymalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
bez RSS		
minimalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
maksymalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.3. i 3.4.

^obliczenia własne Agencji na podstawie arkusza kalkulacyjnego BIA wnioskodawcy. Wnioskodawca w wariantach bez RSS przyjął cenę nieuwzględniającą RSS zarówno dla EFG SC, jak i EFG IV. Analitycy Agencji skorygowali obliczenia w modelu wnioskodawcy poprzez zastosowanie dla komparatora EFG IV ceny z uwzględnieniem RSS, w obu analizowanych wariantach. Cena EFG SC została przyjęta odpowiednio bez RSS oraz z RSS. Pozostałe założenia modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

W przypadku przyjęcia minimalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej objęcie refundacją EFG SC będzie wiązało się [REDAKTOWANO].

W przypadku przyjęcia maksymalnej rocznej liczby pacjentów z populacji docelowej objęcie refundacją EFG SC będzie wiązało się [REDAKTOWANO].

Analiza wrażliwości

Zestawienie odsetków prawdopodobieństwa przerwania leczenia przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.7. BIA wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetki pacjentów przerywających leczenie oszacowane na podstawie badań klinicznych. Zastosowanie alternatywnych wartości nie zmieniło kierunku wnioskowania z analizy, ponieważ objęcie refundacją EFG SC nadal wiązało się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego w wariantach z RSS oraz podwyższeniem wydatków płatnika publicznego w wariantach bez RSS. [REDAKTOWANO]

Natomiast w wariantach bez RSS wydatki płatnika publicznego zmniejszyły się o 22% w I roku i o 31% w II roku względem analizy podstawowej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych Centrali NFZ dotyczących miesięcznej liczby nowych pacjentów kwalifikowanych w 2025 r. do leczenia dożylną postacią EFG w programie lekowym B.157. Z obliczeń wyłączono dane ze stycznia i maja 2025 r., w których

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		odnotowano po jednym nowym pacjencie, uznając te wartości za odstające. Wnioskodawca podtrzymał to podejście również w odpowiedzi na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości rozpoczynania leczenia EFG SC przez pacjentów wcześniej nieleczonych EFG.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że EFG SC będzie przejmował udziały rynkowe wyłącznie od EFG IV. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali, że udziały mogą być przejmowane również od innych terapii dostępnych w ramach programu lekowego B.157 (szczegóły w rozdz. 6.3.1 AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE jako komparatory dla ocenianej technologii przyjęto EFG IV, RAW oraz ROZ, natomiast w BIA przyjęto, że EFG SC będzie przejmował udziały wyłącznie od EFG IV. Nie uwzględniono możliwości przejmowania udziałów od RAW i ROZ, mimo że technologie te uznano za komparatory w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Vyvgart SC w ampułkostrzykawce nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnej wartości jednego parametru (tj. odsetek pacjentów przerywających leczenie). W odpowiedzi na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zadeklarował również przeprowadzenie oszacowań dla dodatkowych scenariuszy uwzględniających podawanie EFG SC przez personel medyczny oraz finansowanie EFG SC i EFG IV [REDACTED]. Jednak w przekazanej analizie i załączonym pliku excel nie odnaleziono wyników ww. scenariuszy.

Wykaz skrótów: EFG, efgartigimod alfa; IV, dożylny (ang. *intravenous*); NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; nd, nie dotyczy; SC, podskórny (ang. *subcutaneous*). „?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA rozdz. 4)

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego B.157. przy użyciu dożylnej formacji preparatu Vyvgart®. Z uwagi na znaczne podobieństwa obu preparatów Vyvgart® (wnioskowanego efgartigimodu SC oraz aktualnie refundowanego efgartigimodu IV) w zakresie składu podstawowego, mechanizmu działania, skuteczności i profilu bezpieczeństwa, a także schematu podawania, przyjęto założenie, że wnioskowany efgartigimod SC będzie przejmował wyłącznie rynek terapeutyczny efgartigimodu IV.

Należy jednak podkreślić, że przyjęte założenie może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną. W warunkach rzeczywistych decyzje terapeutyczne podejmowane są indywidualnie, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta, profilu choroby, preferencji chorego oraz doświadczeń i preferencji lekarza prowadzącego. W konsekwencji możliwe jest, że część pacjentów kwalifikowanych

do leczenia innymi technologiami refundowanymi w ramach programu lekowego B.157, w tym obecnie dostępnymi lub nowo wprowadzanymi terapiami, będzie ostatecznie kwalifikowana do leczenia efgartigimodem SC ze względu na jego właściwości kliniczne, sposób podawania, wygodę stosowania lub preferencje pacjenta.

Dodatkowym źródłem niepewności jest dynamiczny charakter rynku terapeutycznego w ramach programu lekowego B.157 - w toku aktualnego postępowania refundacyjnego do refundacji wszedł kolejny lek (Rystiggo®), a następny jest w trakcie negocjacji (Zilbrysq®). Oznacza to, że przyszła struktura rynku oraz rzeczywisty podział pacjentów pomiędzy dostępnymi terapiami są trudne do precyzyjnego przewidzenia. Na rzeczywiste udziały poszczególnych terapii wpływać będą również czynniki trudne do ilościowego oszacowania, takie jak intensywność działań marketingowych producentów konkurencyjnych terapii oraz preferencje lekarzy i pacjentów. Ponadto dla preparatu Rystiggo® (refundowany od 1 lipca 2026 r.) brak jest publicznie dostępnych informacji dotyczących rzeczywistego kosztu tego leku uwzględniającego instrument dzielenia ryzyka (RSS), co uniemożliwia wiarygodne modelowanie jego wpływu na przyszłą strukturę rynku bez konieczności przyjmowania arbitralnych założeń. Z tego względu w analizie nie modelowano szczegółowo przepływów pacjentów pomiędzy wszystkimi technologiami dostępnymi w ramach programu lekowego B.157. W rezultacie rzeczywista populacja stosująca Vyvgart® w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce może być nieco szersza niż populacja obejmująca wyłącznie pacjentów stosujących aktualnie preparat Vyvgart® w postaci do infuzji dożylniej. Niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej analizowano w ramach wariantu minimalnego oraz maksymalnego.

Należy jednak podkreślić, że istnieje istotna niepewność co do faktycznego tempa i zakresu przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Na chwilę obecną brak jest danych empirycznych lub przykładów innych leków refundowanych w leczeniu uogólnionej postaci miastonii, które mogłyby stanowić punkt odniesienia i umożliwić walidację tego typu założeń.

Pewnych wskazówek dostarczają jednak doświadczenia z innych obszarów terapeutycznych, zwłaszcza w przypadku leków biologicznych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych (np. adalimumab, infliksymab, rytuksymab). W tych przypadkach wprowadzenie podskórnej postaci produktu leczniczego zazwyczaj prowadziło do szybkiego przesunięcia pacjentów z terapii dożylnych na podskórne, przy zachowaniu całkowitego wolumenu rynku. Przykładem jest rytuksymab w postaci podskórnej (MabThera SC), którego zastosowanie w leczeniu chłoniaka nieziarniczego i reumatoidalnego zapalenia stawów skutkowało znaczną zmianą preferencji zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów. Dane wskazują, że pacjenci preferują postać podskórną głównie ze względu na krótszy czas podania oraz możliwość samodzielnego stosowania w warunkach domowych. W konsekwencji, wprowadzenie postaci SC doprowadziło do szybkiego i trwałego zwiększenia jej udziału w rynku, bez zmniejszenia ogólnego wolumenu sprzedaży leku [Jang 2021].

- Niepewność dotycząca odsetka pacjentów przerywających leczenie. W ramach niniejszej analizy odsetek pacjentów przerywających leczenie oszacowano na podstawie danych uzyskanych od NFZ, zgodnie z którymi 1 pacjent na 34 włączonych do programu lekowego przerwał leczenie efgartigimodem alfa IV po pierwszym cyklu terapii z powodu braku skuteczności, a żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych, toksyczności ani nadwrażliwości na lek. Informacja ta nie jest w pełni zgodna z zapisami programu lekowego, w którym pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie odbywa się po drugim cyklu – dopiero wtedy możliwe jest formalne zakończenie terapii w przypadku braku skuteczności. W modelu uzyskany na podstawie danych NFZ odsetek wykorzystano jako przybliżenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia podczas każdej oceny skuteczności dla efgartigimodu alfa (SC i IV). Założenie to stanowi uproszczenie, które może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego odsetka pacjentów przerywających terapię. W celu oceny wpływu tego założenia na wyniki modelu w analizie wrażliwości wykorzystano dane oszacowane w oparciu o badania kliniczne.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku oparto o założenia dotyczące miesięcznej liczby nowo włączanych pacjentów do terapii EFG w ramach programu lekowego B.157. Miesięczną liczbę pacjentów oszacowano na podstawie mediany z miesięcznych wartości obserwowanych w 2025 roku, z pominięciem miesięcy z najniższą liczbą pacjentów (styczeń i maj 2025 r.), w których odnotowano po jednym nowym pacjencie. Wnioskodawca uznał te wartości za odstające i podtrzymał ich wyłączenie również w odpowiedzi na wezwanie dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych. Oszacowana w ten sposób liczebność populacji docelowej w wariancie minimalnym jest

wyższa niż liczba pacjentów faktycznie rozpoczynających leczenie EFG w ramach programu B.157 w analizowanym okresie 2025 r.

W opinii eksperta ankietowanego w toku prac nad AWA prof. dr hab. n. med. Lasek-Bal obecna liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do terapii efgartigimodem alfa w ramach programu lekowego B.157 wynosi 400-500 osób, a oceniana technologia mogłaby być stosowana u około 35% pacjentów (tj. u ok. 140-175 pacjentów²³). Z kolei prof. dr hab. Kostera-Pruszczyk wskazała, że obecna liczba pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) wynosi ok. 6 100, a oceniana technologia po objęciu jej refundacją byłaby stosowana u ok 3% (tj. u ok. 183 pacjentów²³).

- W wariancie bez RSS wnioskodawca nie uwzględnił RSS dla EFG IV, przez co koszt komparatora nie odpowiadał najlepszej znanej cenie. Analitycy Agencji skorygowali obliczenia w modelu wnioskodawcy, stosując dla EFG IV cenę z RSS w obu wariantach cenowych EFG SC.

-

Na etapie oceny spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został wezwany do przeprowadzenia oszacowań uwzględniających

Pomimo deklaracji wnioskodawcy, obliczenia te nie zostały uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

- Ograniczony zakres analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości uwzględniono wyłącznie zmianę odsetka pacjentów przerywających leczenie. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dotyczące niezgodności względem minimalnych wymagań wskazuje, że przeprowadził dodatkowy wariant analizy uwzględniający oraz o dwa warianty dotyczące sposobu podania leku, jednak w załączonej analizie nie zostały one uwzględnione. Ograniczony zakres analizy wrażliwości nie pozwala na kompleksową ocenę stabilności wyników analizy wpływu na budżet.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które są możliwe do załagodzenia przeprowadzając obliczenia własne. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

²³ Liczba pacjentów oszacowana przez analityków Agencji na podstawie informacji przekazanych przez eksperta.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego. W opinii prof. dr hab. n. med. Lasek-Bal zasadne byłoby złagodzenie kryteriów kwalifikacji poprzez zmianę zapisu dotyczącą wymogu stosowania wcześniejszych terapii oraz wydłużenie interwału oceny pacjenta w trakcie monitorowania leczenia do 6 miesięcy.

Uwagi analityków Agencji

Zmiany w projekcie programu lekowego B.157, względem obowiązującego programu lekowego B.157 w zakresie efgartigimodu alfa przedstawia poniższa tabela. Główna zmiana, będąca przedmiotem niniejszego opracowania, dotyczy dodania efgartigimodu alfa w postaci do podawania podskórnego (obecnie w programie jest postać dożylna IV). Dodatkowo proponowane brzemienne pkt. 4 dotyczącego zmiany leczenia uwzględnia wyłącznie możliwość zmiany terapii z EFG na RAW oraz z RAW na EFG i nie uwzględnia wszystkich terapii dostępnych w ramach programu lekowego B.157.

Tabela 28. Zestawienie zapisów obowiązującego programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastennii (G.70.0)” oraz propozycji zmian w zakresie efgartigimodu alfa

Obowiązujący program lekowy B.157	Projekt programu lekowego B.157
1. Kryteria kwalifikacji 7) brak przeciwwskazań do danej terapii zgodnie z aktualną ChPL.	–
1.2.Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastennii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia terapią dostępną w ramach programu lekowego	1.2.Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastennii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem
2. Określenie czasu leczenia w programie Możliwe jest czasowe zawieszenie udziału w programie na okres ciąży lub karmienia piersią.	–
4. Zmiana leczenia Zmiana terapii 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.	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.
2. Dawkowanie efgartigimodu alfa Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejny cykl leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta przy czym najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosi 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.	2. Dawkowanie efgartigimodu alfa a) postać dożylna: zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. b) postać podskórna: zalecana dawka to 1000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. 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. c) 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. Kolejny cykl leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta, przy czym najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosi 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.

Źródło: 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. – obowiązujący program lekowy B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” (od 07.2026 r.); Zlecenie MZ – projekt nowego programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyvgart (efgartigimod alfa) w postaci do podawania podskórnego w leczeniu chorych z uogólnioną postacią miastonii (gMG) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Vyvgart, efgartigimod alfa. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano siedem rekomendacji refundacyjnych:

- cztery pozytywne dotyczące podskórnej postaci efgartigimodu alfa w leczeniu gMG. Dotyczyły one rozszerzenia istniejącej refundacji efgartigimodu alfa o postać podskórną w formie roztworu do wstrzykiwań w fiolce (HAS 2024, PBAC 2025) i roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (HAS 2025, PBAC 2026).
- trzy dotyczące efgartigimodu alfa w postaci dożylniej i podskórnej (oceniano objęcie finansowaniem publicznym efgartigimodu alfa niezależnie od drogi podania) w leczeniu gMG:
 - dwie rekomendacje negatywne (NICE 2025, NT-rådets 2024),
 - jedną rekomendację pozytywną warunkową (Infarmed 2026).

Spośród odnalezionych dokumentów francuskie (HAS 2024, HAS 2025) oraz australijskie (PBAC 2025, PBAC 2026) oceny dotyczyły produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) podawanego w postaci podskórnej.

NICE, HAS, PBAC i Infarmed oceniały produkt leczniczy Vyvgart we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, natomiast ocena NT-rådets dotyczyła węższej populacji, tj. pacjentów, u których standardowe leczenie nie przynosi oczekiwanych efektów.

Pozytywne opinie HAS zostały wydane wyłącznie dla pacjentów AChR+ pozostających objawowymi pomimo standardowego leczenia immunosupresyjnego pierwszej linii. Dodatkowo HAS wydał negatywne opinie dotyczące wszystkich pozostałych pacjentów z miastenią objętych wskazaniem rejestracyjnym, którzy nie spełniają ww. dodatkowych kryteriów refundacyjnych.

W pozytywnych rekomendacjach HAS uznano korzyść terapeutyczną postaci podskórnych EFG, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z wcześniej dostępnymi postaciami tego samego leku.

W pozytywnych rekomendacjach PBAC wskazano na równoważność terapeutyczną postaci podskórnych (w fiolce i ampułkostrzykawce) względem postaci dożylniej.

W Portugalii wydano rekomendację pozytywną warunkowo, uzależnioną od wynegocjowania korzystniejszych warunków finansowania, zapewniających akceptowalność kosztów terapii z perspektywy płatnika publicznego (Infarmed 2026). Należy jednocześnie podkreślić, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa opierała się na danych dotyczących postaci dożylniej efgartigimodu alfa, natomiast ostateczna rekomendacja odnosiła się zarówno do postaci dożylniej, jak i podskórnej.

W Anglii i Szwecji wydano negatywną rekomendację wskazując, że terapia jest nieefektywna kosztowo (NICE 2025, NT-rådets 2024).

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

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla podskórnej postaci Vyvgart (efgartigimod alfa)

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 (National Institute for Health and Care Excellence) Anglia	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii gMG u osób dorosłych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.	Rekomendacja negatywna Wnioski z dokumentu odzwierciedlają stanowisko NICE, sformułowane po analizie dostępnych dowodów w zakresie efgartigimodu alfa w postaci dożylną. Firma przedstawiła analizę scenariuszową, w której założono, że 80% pacjentów będzie otrzymywać postać podskórną, a 20% postać dożylną. Odpowiednio dostosowano koszty nabycia i podawania leku, przyjmując jednocześnie, że wszystkie pozostałe koszty oraz wyniki zdrowotne pozostaną niezmienione. Firma stwierdziła, że postać podskórna umożliwia szybsze podanie leku, zmniejszając obciążenie pacjentów z gMG, ich opiekunów oraz świadczeniodawców, ponieważ leczenie może być prowadzone w warunkach domowych. Komitet uznał, że przy uwzględnieniu preferowanych przez niego założeń oraz na podstawie przedstawionych analiz, oszacowania efektywności kosztowej były z dużym prawdopodobieństwem istotnie wyższe od górnej granicy prognozy uznawanego przez NICE za efektywne wykorzystanie zasobów NHS. Komitet zauważył, że istnieją pewne korzyści, które nie zostały uwzględnione w analizach, jednak ze względu na wielkość najbardziej prawdopodobnego współczynnika ICER, nie były one wystarczające, aby zrekompensować niekorzystny wynik oceny efektywności. W związku z tym komitet stwierdził, że efgartigimod nie może zostać zarekomendowany do leczenia gMG u dorosłych pacjentów z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko AChR. <u>W przypadku podskórnej drogi podania efgartigimodu alfa, NICE uznał, że przygotowanie nowej oceny technologii medycznej nie jest konieczne.</u> Opracowywane wytyczne dotyczące leku efgartigimodu alfa w leczeniu gMG będą uwzględniać podskórną postać leku, jednak bez wydawania odrębnej rekomendacji, zgodnie ze standardową praktyką NICE.
HAS 2025 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej, obejmującej leki immunosupresyjne pierwszej linii, u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciw AChR i u których pomimo leczenia utrzymują się objawy choroby.	Rekomendacja pozytywna Pomimo, że wnioskodawca ubiega się o refundację wyłącznie w zawężonym zakresie wskazania rejestracyjnego, Komisja wydaje opinię dotyczącą całego wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu Vyvgart (efgartigimod alfa) 1000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, w postaci podskórnej, do wykazu leków refundowanych dla ubezpieczonych oraz do wykazu produktów dopuszczonych do stosowania w placówkach ochrony zdrowia, wyłącznie jako leczenia uzupełniającego do terapii standardowej, obejmującej leki immunosupresyjne pierwszej linii, <u>u dorosłych pacjentów z gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR, u których pomimo leczenia nadal utrzymują się objawy choroby</u> , oraz zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL, uznając korzyść terapeutyczną (SMR, fr. <i>Service Médical Rendu</i>) w tej grupie. Jednocześnie Komisja wydaje negatywną opinię dla tej samej postaci leku <u>we wszystkich pozostałych sytuacjach klinicznych objętych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu</u> (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i> , AMM), ze względu na niewystarczającą korzyść terapeutyczną. Proponowana stawka refundacji dla wpisania na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych: 65%. Vyvgart (efgartigimod alfa) 1000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce stanowi rozszerzenie dostępnej gamy produktu leczniczego i nie zapewnia dodatkowej korzyści terapeutycznej (ASMR V, fr. <i>amélioration du service médical rendu</i> V) w porównaniu z wcześniej dostępnymi postaciami tego samego leku. Komisja rekomenduje, aby kwalifikacja do leczenia produktem Vyvgart w postaci podskórnej była potwierdzana przez zespół ekspertów należących do sieci ds. rzadkich chorób nerwowo-mięśniowych FILNEMUS (fr. <i>Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires</i>). W sytuacjach, w których wskazanie do leczenia jest trudniejsze do ustalenia, można zaproponować komisjom ds. terapii innowacyjnej sieci FILNEMUS przeprowadzenie walidacji na posiedzeniu zespołu wielodyscyplinarnego.
HAS 2024 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie uzupełniające do terapii standardowej, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszej linii, u dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciw AChR i u których pomimo leczenia utrzymują	Rekomendacja pozytywna Pomimo, że wnioskodawca ubiegał się o refundację wyłącznie w zawężonym zakresie wskazania rejestracyjnego, Komisja wydaje opinię dotyczącą całego wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu Vyvgart (efgartigimod alfa) 1000 mg, roztwór do wstrzykiwań w postaci podskórnej, do wykazu leków refundowanych dla ubezpieczonych oraz do wykazu produktów dopuszczonych do stosowania w placówkach ochrony zdrowia, wyłącznie jako leczenia uzupełniającego do terapii standardowej, obejmującej leki immunosupresyjne pierwszej linii, <u>u dorosłych pacjentów z gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR, u których pomimo leczenia nadal utrzymują się objawy choroby</u> , oraz zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL, uznając korzyść terapeutyczną (SMR, fr. <i>Service Médical Rendu</i>) w tej grupie. Jednocześnie Komisja wydaje negatywną opinię dla tej samej postaci leku <u>we wszystkich pozostałych sytuacjach klinicznych objętych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu</u> (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i> , AMM), ze względu na niewystarczającą korzyść terapeutyczną.

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
	się objawy choroby.	Proponowana stawka refundacji dla wpisania na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych: 65%. Komisja uznała, że Vyvgart (efgartigimod alfa) 1000 mg, roztwór do wstrzykiwań w postaci podskórnej, nie zapewni dodatkowej korzyści terapeutycznej (ASMR V, fr. <i>amélioration du service médical rendu</i> V) w porównaniu z produktem Vyvgart 20 mg/ml (efgartigimod alfa), koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, ze względu na: - wykazanie nie gorszej skuteczności (non-inferiority) efgartigimodu alfa podawanego podskórnie względem podania dożylnego pod względem parametrów farmakodynamicznych (procentowa redukcja stężenia całkowitych IgG od momentu włączenia do badania do 29. dnia), w badaniu otwartym przeprowadzonym u pacjentów z gMG, przy jednoczesnych ograniczeniach metodologicznych tego badania; - brak porównawczych danych dotyczących skuteczności klinicznej względem dożylnej postaci efgartigimodu; - podobny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa obu dróg podania, z wyjątkiem częściej występujących reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu podskórnym niż po podaniu dożylnym; - niepewności dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania; - brak formalnego wykazania poprawy jakości życia związanej ze stosowaniem postaci podskórnej w porównaniu z postacią dożylną. Komisja rekomenduje, aby kwalifikacja do leczenia produktem Vyvgart w postaci podskórnej była potwierdzana przez zespół ekspertów należących do sieci ds. rzadkich chorób nerwowo-mięśniowych FILNEMUS (fr. <i>Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires</i>). W sytuacjach, w których wskazanie do leczenia jest trudniejsze do ustalenia, można zaproponować komisjom ds. terapii innowacyjnej sieci FILNEMUS przeprowadzenie walidacji na posiedzeniu zespołu wielodyscyplinarnego.
Infarmed 2026 Portugalia	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AChR.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Dokument dotyczy efgartigimodu alfa zarówno w postaci dożylnej, jak i podskórnej. Przedstawione dowody obejmowały porównanie efgartigimodu alfa z wybranymi komparatorami, tj. rytuksymabem oraz immunoglobulinami. Wykazano potencjalną, niemożliwą do ilościowego określenia względną korzyść terapeutyczną efgartigimodu w porównaniu z tymi technologiami, przy czym stwierdzono niepewność dotyczącą korzyści klinicznych. W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono uproszczoną analizę ekonomiczną opartą na analizie minimalizacji kosztów. Po jej zakończeniu podjęto negocjacje mające na celu uzyskanie korzystniejszych warunków finansowania dla płatnika publicznego. Na podstawie wyników oceny farmakoterapeutycznej i ekonomicznej oraz po wynegocjowaniu lepszych warunków finansowych dla publicznego systemu ochrony zdrowia uznano, że stosowanie leku w warunkach szpitalnych będzie zasadne, z uwagi na specyfikę choroby, charakterystykę produktu leczniczego i jego wpływu na funkcjonowanie publicznego systemu ochrony zdrowia.
NT-rådets 2024 (Rådet för nya terapier) Szwecja	Dorośli pacjenci z gMG posiadający przeciwciała przeciwko AChR, u których nie uzyskano odpowiedzi na standardowe leczenie.	Rekomendacja negatywna NT-rådets nie zaleca stosowania leku Vyvgart w przypadku gMG. Decyzję wydano w oparciu o ocenę przeprowadzoną przez TLV 2024, która dotyczyła dwóch postaci leku Vyvgart: postaci dożylnej oraz postaci podskórnej. Firma przedstawiła dane kliniczne, w których dożylna postać leku była porównywana z placebo, natomiast postać podskórna była porównywana z postacią dożylną. Przedstawione przez firmę dane kliniczne dotyczące podskórnej postaci leku nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema postaciami leku w 29. dniu obserwacji. EMA oceniła, że obie postaci leku są terapeutycznie równoważne, a ich profile bezpieczeństwa są akceptowalne. Na podstawie oceny EMA, TLV uznała, że względna skuteczność dożylnej i podskórnej postaci efgartigimodu jest porównywalna. W związku z tym TLV przyjęła, że również podskórna postać efgartigimodu wykazuje większą skuteczność niż właściwy komparator, którym jest standardowe leczenie bez dodatkowego zastosowania efgartigimodu. TLV oceniła, że analiza ekonomiczna przedstawiona przez firmę, w której Vyvgart IV stosowano jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii, porównano z samym leczeniem standardowym, jest obciążona tak dużą niepewnością, że zamiast analizy podstawowej przedstawiono szereg analiz scenariuszowych. Niepewność wynika z przyjętego przez firmę sposobu modelowania oraz założeń dotyczących skuteczności klinicznej, a także wykorzystania specyficznych dla leczenia wag jakości życia. We wszystkich analizach scenariuszowych koszt uzyskania QALY znacznie przekracza poziom, który można uznać za akceptowalny. Dlatego, pomimo niepewności związanych z analizą ekonomiczną, istnieje wysoki stopień pewności, że Vyvgart nie jest terapią efektywną kosztowo.
PBAC 2025 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	Leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z gMG, u których stwierdzono obecność	Rekomendacja pozytywna PBAC zarekomendował objęcie refundacją EFG SC w fiolce w leczeniu gMG na takich samych warunkach jak EFG IV, w oparciu o analizę porównania kosztów względem immunoglobulin podawanych dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>, IVIg). PBAC zalecił objęcie refundacją EFG SC w fiolce jako lek wysokospecjalistyczny z wymogiem uzyskania zgody w trybie <i>Authority Required</i>, zgodnie z wcześniejszą rekomendacją dotyczącą EFG IV oraz innych innowacyjnych terapii stosowanych w gMG.

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
	przeciwciał przeciwko AChR.	PBAC uznał za zasadne twierdzenie o nie gorszej skuteczności i nie gorszym profilu bezpieczeństwa EFG SC w fiołce w porównaniu z EFG IV, biorąc pod uwagę przedstawione dane kliniczne oraz stanowiska TGA (<i>Therapeutic Goods Administration</i>) i EMA (<i>European Medicines Agency</i>), zgodnie z którymi postacie podskórna i dożylna są terapeutycznie równoważne. Chociaż we wniosku przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>, CMA) względem EFG IV, PBAC nie uznał jej za odpowiednią podstawę do podjęcia decyzji refundacyjnej. W szczególności PBAC nie zaakceptował zmniejszonego wykorzystania świadczeń rozliczanych w ramach MBS (<i>Medicare Benefits Schedule</i>) jako uzasadnionego kompensowania kosztów, ponieważ nie było jasne, czy oszczędności te rzeczywiście zostałyby osiągnięte w praktyce. Ponadto, mimo że PBAC zgodził się, że EFG IV jest właściwym komparatorem, uznał również, że EFG SC w fiołce może zastępować IVIg, zilukoplan, rawulizumab lub rozanoliksizumab. PBAC uznał, że brak jest wystarczających dowodów potwierdzających wyższą skuteczność lub bezpieczeństwo któregośkolwiek z nowo rekomendowanych leków (w tym EFG SC) względem IVIg. W związku z tym wskazano, że postać podskórna powinna być wyceniona analogicznie do innych leków stosowanych w gMG. Oznaczało to porównanie kosztów względem IVIg (średnia roczna dawka 541,1 g) z uwzględnieniem premii cenowej odzwierciedlającej korzyści związane z podawaniem leku względem IVIg. PBAC wskazał, że porównanie kosztów powinno opierać się na rocznej dawce 18 880 mg EFG SC, tzn. że 1 fiołka EFG SC powinna być wyceniona równoważnie do 2,4 fiołki EFG IV. PBAC uznał, że szacunki wpływu na budżet są obciążone niepewnością, ponieważ żaden lek stosowany w gMG nie był wówczas refundowany w ramach PBS (<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>), a przedstawione prognozy nie uwzględniały zilukoplanu, rawulizumabu ani rozanoliksizumabu. Każdy z tych leków może bowiem zostać w praktyce zastąpiony przez EFG SC. PBAC wskazał również, że potencjalne oszczędności dla MBS pozostają niepewne. PBAC zalecił, aby podskórna postać EFG została objęta tym samym porozumieniem dotyczącym podziału ryzyka, które rekomendowano dla leków stosowanych w gMG (rawulizumab, rozanoliksizumab i zilukoplan). Miało to ograniczyć ryzyko stosowania poza zatwierdzonym wskazaniem oraz ryzyko zwiększania częstości cykli leczenia w czasie. PBAC wskazał, że postać podskórna EFG nie zapewniła znaczącej i klinicznie istotnej poprawy skuteczności lub zmniejszenia toksyczności względem IVIg, oraz nie odpowiada na pilną i niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, ponieważ dostępna jest alternatywna terapia w postaci IVIg.
PBAC 2026 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	Dorośli pacjenci z gMG, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko AChR.	Rekomendacja pozytywna PBAC zarekomendował objęcie refundacją EFG SC w ampułkostrzykawce do leczenia dorosłych pacjentów z gMG, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR z zastrzeżeniem, że lek będzie dostępny wyłącznie w ramach refundacji jako lek wysokospecjalistyczny z wymogiem uzyskania zgody w trybie <i>Authority Required</i>. PBAC uznał za zasadne stwierdzenie o nie gorszej skuteczności i nie gorszym profilu bezpieczeństwa EFG SC w ampułkostrzykawce względem EFG SC w fiołce oraz EFG IV. Komitet zwrócił uwagę na wyniki przedstawionego badania oraz stanowiska TGA i EMA, zgodnie z którymi EFG SC w ampułkostrzykawce jest terapeutycznie równoważny postaciom SC w fiołce i IV. Wniosek opierał się na analizie minimalizacji kosztów (CMA), porównującej EFG SC w ampułkostrzykawce z EFG SC w fiołce przy założeniu zamiany w proporcji 1:1 i tej samej ceny za jednostkę. PBAC zgodził się, że EFG SC jest właściwym komparatorem, jednak wskazał, że odpowiednimi alternatywami są również: EFG IV, rawulizumab, rozanoliksizumab, zilukoplan oraz IVIg. Ponieważ nie przedstawiono danych potwierdzających wyższość EFG SC w ampułkostrzykawce nad alternatywnymi terapiami, PBAC uznał, że nie ma uzasadnienia, aby cena EFG SC w ampułkostrzykawce była wyższa niż cena EFG IV, EFG SC w fiołce, rawulizumabu, rozanoliksizumabu lub zilukoplanu. PBAC wskazał, że EFG SC w ampułkostrzykawce powinien zostać wyceniony analogicznie do innych leków stosowanych w gMG. PBAC wskazał, że 1 fiołka EFG SC w ampułkostrzykawce powinna być wyceniona tak samo jak 1 fiołka EFG SC lub równoważnie jak 2,4 fiołki EFG IV. Ponadto PBAC zalecił, aby EFG SC w ampułkostrzykawce został objęty tym samym porozumieniem typu podziału ryzyka, które wcześniej rekomendowano dla EFG SC i EFG IV, rawulizumabu, rozanoliksizumabu oraz zilukoplanu. PBAC podkreślił, że nie oczekuje się, aby EFG SC w ampułkostrzykawce zapewniał istotną klinicznie poprawę skuteczności ani zmniejszenie toksyczności względem EFG IV, EFG SC w fiołce, rawulizumabu, rozanoliksizumabu, zilukoplanu lub IVIg.

Wykaz skrótów: AChR, receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); AMM, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (fr. *autorisation de mise sur le marché*); ASMR, dodatkowa korzyść terapeutyczna, fr. *amélioration du service médical rendu*; CMA, analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); EMA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FILNEMUS, *Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires*; gMG, uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); ICER, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost effectiveness ratio*); IVIg, immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulin*); MBS, Medicare Benefits Schedule; NHS, *National Health Service*; QALY, lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); SMR, korzyść terapeutyczna (fr. *Service Médical Rendu*); TGA, *Therapeutic Goods Administration*; TLV, *Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket*.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Wykaz skrótów: ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vyvgart SC (efgartigimod alfa) jest finansowany (stan na 03.08.2026 r.) w sześciu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Niemczech oraz Włoszech. We wszystkich krajach refundowane wskazanie jest zgodne z ChPL, a poziom refundacji ze środków publicznych wynosi . W Niemczech finansowanie ograniczone jest do pacjentów ; we Francji i we Włoszech – do pacjentów

[redacted]; natomiast w Hiszpanii – do pacjentów [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, lipiec 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza efektywności klinicznej, Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, lipiec 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, lipiec 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, lipiec 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Odpowiedź na pismo dot. Niezgodności względem minimalnych wymagań sygn.DOWM.4131.7.2026 z dnia 25 czerwca 2026 r., Vyvgart® (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, lipiec 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Bril 2023	Bril V et al., Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. <i>Lancet Neurol.</i> 2023 May;22(5):383-394. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2023 Oct;22(10):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00336-8. PMID: 37059507.
Cortes 2024	Cortes V E et al., Subcutaneous efgartigimod PH20 demonstrates improvements in gMG patients regardless of prior administration route. <i>Eur J Neurol.</i> 2024;31. doi:10.1111/ene.16339. PMID: CN-02948973, https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/nuerology/myasthenia-gravis/ean-2024/Subcutaneous%20Efgartigimod%20PH20%20Demonstrates%20Improvements%20in%20gMG%20Patients%20Regardless%20of%20Prior%20Administration%20Route.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
De Bleecker 2024b	De Bleecker J et al., Long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20: interim results of the ADAPT-SC+ trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2024;31.
De Notariis 2026	De Notariis A. et al., Patient characteristics, dosing patterns, and outcomes associated with intravenous and subcutaneous efgartigimod among patients with generalized myasthenia gravis in clinical practice [abstract P129]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45 (Suppl 1):S50, https://www.actamyologica.it/issue/view/217/211 [data dostępu: 25.08.2026 r.].
Falso 2026	Falso S. et al., Real-world experience with subcutaneous efgartigimod: a single center study. [abstract P139]. <i>Acta Myol.</i> 2026;45 (Suppl 1):S54-S55, https://www.actamyologica.it/issue/view/217/211 [data dostępu: 25.08.2026 r.].
Habib 2024	Habib AA et al., Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2024 Sep 12;17:17562864241273036. doi: 10.1177/17562864241273036. PMID: 39297052; PMCID: PMC11409299., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409299/pdf/10.1177_17562864241273036.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Howard 2019	Howard JF Jr et al., Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. <i>Neurology.</i> 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673. doi: 10.1212/WNL.0000000000007600. Epub 2019 May 22., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6556100/pdf/NEUROLOGY2018910505.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.]. Erratum in: <i>Neurology.</i> 2025 Feb 11;104(3):e210299. doi: 10.1212/WNL.00000000000210299. PMID: 31118245; PMCID: PMC6556100, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12530329/pdf/WNL-2024-120159.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Howard 2021	Howard JF Jr, et al., ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Jul;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Aug;20(8):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00216-7. PMID: 34146511., https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2821%2900216-7 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Howard 2024	Howard JF Jr et al., Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). <i>Neurotherapeutics.</i> 2024 Sep;21(5):e00378. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00378. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39227284; PMCID: PMC11579873, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11579873/pdf/main.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Howard 2025	Howard JF, Antozzi C, Li Y, Vu T, Korobko D, Steeland S, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. <i>Acta Myol.</i> 2025;44:S43-S44., https://www.actamyologica.it/article/view/1342/719 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
King 2024	King A., Govindarajan R. (2024). "Clinical Experience with Subcutaneous Efgartigimod for Acetylcholine Receptor-positive Generalized Myasthenia Gravis." <i>Neurology</i> 102(17), https://index.mirasmart.com/AAN2024/PDFfiles/AAN2024-002897.html [data dostępu: 05.08.2026 r.].

Meisel 2025	Meisel A, De Bleecker J, Kostera-Pruszczyk A, Muppidi S, Vu T, Heerlein K, Kerstens R, Utsugisawa K. Observed efficacy of efgartigimod in generalized myasthenia gravis across patient subgroups in the ADAPT-SC+ study. <i>Eur J Neurol.</i> 2025;32(Suppl):e70191. doi:10.1111/ene.70191. PMID: 40542581. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.70191 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
NCT04735432 (ADAPT-SC)	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPTsc), <i>ClinicalTrials</i> ID: NCT04735432, https://clinicaltrials.gov/study/NCT04735432 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
NCT04818671 (ADAPT-SC+)	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPTSC+), <i>ClinicalTrials</i> ID: NCT04818671, https://clinicaltrials.gov/study/NCT04818671 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Sanka 2026	Bhavaraju-Sanka R. et al., Long-term Safety and Efficacy of Subcutaneous Efgartigimod PH20 in Adult Participants With Generalized Myasthenia Gravis: Final Results of the ADAPT-SC+ Study. <i>Neurology.</i> doi:10.1212/WNL.0000000000216404., https://index.mirasmart.com/AAN2026/PDFfiles/AAN2026-003331.html [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Smith 2024	Smith AG et al., Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. <i>Adv Ther.</i> 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39470879; PMCID: PMC11550228, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11550228/pdf/12325_2024_Article_3014.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Van Doorn 2024	Van Doorn P et al., Safety profile of subcutaneous efgartigimod PH20 from clinical trials in immunoglobulin G-mediated autoimmune diseases. <i>Eur J Neurol.</i> 2024;31, https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/neurology/aanem-2024/Safety%20Profile%20of%20Subcutaneous%20Efgartigimod%20PH20%20From%20Clinical%20Trials%20in%20Immunoglobulin%20G%20Mediated%20Autoimmune%20Diseases.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Vu 2022	Vu T et al., Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. <i>NEJM Evid.</i> 2022 May;1(5):EVIDoa2100066. doi: 10.1056/EVIDoa2100066. Epub 2022 Apr 26. PMID: 38319212. https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2100066 [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Vu 2025	Vu T et al., Long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in adult participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. <i>Neurology.</i> 2025;104(7), https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/neurology/mgfa/Long-Term%20Safety%20and%20Efficacy%20of%20Subcutaneous%20Efgartigimod%20PH20%20in%20Adult%20Participants%20With%20Generalized%20Myasthenia%20Gravis_%20Interim%20Results%20of%20the%20ADAPT-SC%2B%20Study.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].
Yoshikawa 2025	Yoshikawa M, et al., Real-World Experience with FcRn Inhibitors Efgartigimod and Rozanolixizumab in Myasthenia Gravis: Administration in Multiple Cycles and Transition from Intravenous to Subcutaneous Formulation. <i>Neurol Ther.</i> 2025 Jun;14(3):977-988. doi: 10.1007/s40120-025-00748-4. Epub 2025 Apr 21. PMID: 40257679; PMCID: PMC12089629, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12089629/pdf/40120_2025_Article_748.pdf [data dostępu: 05.08.2026 r.].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ABN 2025	Jacob S. et al., Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). <i>Pract Neurol.</i> 2025 Sep 12;25(5):422-437. doi: 10.1136/pn-2025-004655. PMID: 40940171. https://www.euroimmun.pl/wp-content/uploads/2026/01/British-Neurologists-Miasthenia-Gravis-2025.pdf [data dostępu: 06.08.2026 r.].
AWMF 2024	Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF), Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, Registernummer: 030/087, https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2025-01.pdf [data dostępu: 06.08.2026 r.].
De Bleecker 2024a	De Bleecker JL, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. <i>Acta Neurol Belg</i> 124, 1371–1383 (2024), https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf [data dostępu: 06.08.2026 r.].
Fionda 2026	Fionda L, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. <i>Neurol Sci</i> 47, 353 (2026).
Gilhus 2024	Gilhus NE et al., Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. <i>Eur J Neurol.</i> 2024; 31:e16229. doi:10.1111/ene.16229, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16229 [data dostępu: 15.06.2026 r.].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, Efgartigimod alfa, VYVGART 1000 mg, solution injectable, Inscription: Primo-inscription, Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20719_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT20719.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
HAS 2025	Haute Autorité de Santé, Efgartigimod alfa VYVGART 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie Inscription: Primo-inscription Complément de gamme, Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21378_VYVGART_PIS_INS_AvisDef_CT21378.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
HNS 2025	Chroni E. et al., Treatment Recommendations For Myasthenia Gravis: A Consensus Paper Of The Hellenic Neurological Society, <i>Archives of Clinical Neurology</i> 34:2-2025, 18-50, https://www.jneurology.gr/ojs/index.php/aocn/article/view/402/364 [data dostępu: 06.08.2026 r.].

Infarmed 2026	Infarmed, Relatório público de avaliação Vyvgart (efgartigimod alfa), Suplemento à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG) com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina (AChR), https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%B3s+Vyvgart+%28Efgartigimod+alfa%29/0a73fa22-ccbd-0106-be95-fed0570e432a?version=1.0 [data dostępu: 04.08.2026 r.].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Efgartigimod for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis, Reference number: TA1069, https://www.nice.org.uk/guidance/ta1069/resources/efgartigimod-for-treating-antibodypositive-generalised-myasthenia-gravis-pdf-2973528584490949 [data dostępu: 04.08.2026 r.]. https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta11291 [data dostępu: 04.08.2026 r.].
NT-rådets 2024	Rådet för nya terapier, Vyvgart (efgartigimod alfa) vid generaliserad myastenia gravis (gMG) NT-rådets yttrande till regionerna 2024-10-11, https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2af33/1728636749304/Vyvgart%20vid%20myastenia%20gravis%202024-10-11.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
PBAC 2025	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Efgartigimod Alfa, Solution for subcutaneous injection 1000 mg in 5.6 mL, Vyvgart, https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/11/efgartigimod-alfa-psd-november-2025.pdf?variant=3 [data dostępu: 04.08.2026 r.].
PBAC 2026	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes March 2026 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2026-03/pbac-web-outcomes-03-2026-v3.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
PBAC 2026	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Efgartigimod Alfa, Injection 1000 mg in 5.0 mL pre-filled syringe, Vyvgart, https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2026/03/efgartigimod-alfa-gmg-psd-march-2026-a1160.pdf?variant=3 [data dostępu: 04.08.2026 r.].
PBAC 2026	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes March 2026 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2026-03/pbac-web-outcomes-03-2026-v3.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
PNS 2026	Cruz S. et al., Portuguese Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. Acta Med Port 2025 Dec. 1539(1):62-75., https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24089/15828 [data dostępu: 06.08.2026 r.].
SANEM 2025	Alshehri AM et al., Consensus guidelines on the diagnosis and management of myasthenia gravis by the Saudi Arabia Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and neuromuscular specialists from the Gulf Cooperation Council region, Ther Adv Neurol Disord 2025, Vol. 18: 1–20, https://doi.org/10.1177/17562864251346333 https://doi.org/10.1177/175628642https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/17562864251346333 [data dostępu: 06.08.2026 r.].
SSN 2024	Cortes-Vicente E. et al., Consensus recommendation for the treatment of generalised Myasthenia Gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies (gMG AChR+) in Spain, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950008724000346 [data dostępu: 06.08.2026 r.].
TLV 2024	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Hälsoekonomisk bedömning, Kliniskläkemedel: Vyvgart (efgartigimod alfa), Utvärderad indikation: Vuxna patienter med generaliserad myastenia gravis (gMG) som har antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR) som inte svarat på standardbehandling, https://www.tlv.se/download/18.472a08461919732de5b5ce45/1742813898520/bed240905_vyvgart_1166-2023.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].

Pozostałe publikacje

AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/safety/fda-adverse-event-monitoring-system-aems [data dostępu: 28.08.2026 r.].
AWA DOWM.4131.5.2026	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, Analiza weryfikacyjna, DOWM.4131.5.2026, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/045/AWA/45_Ultomiris_DOWM.4131.5.2026_AWA_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu: 06.08.2026 r.].
Ben 2026	Ben AJ et al., Estimating the minimal clinically important difference for the Myasthenia Gravis Quality of Life revised scale (MG-QOL15R). Qual Life Res. 2026 Mar 13;35(4):101. doi: 10.1007/s11136-026-04214-y. PMID: 41824170; PMCID: PMC12987833., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12987833/pdf/11136_2026_Article_4214.pdf [data dostępu: 27.08.2026 r.].
ChPL Vyvgart	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyvgart (data ostatniej aktualizacji: 15.01.2026 r.), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 28.08.2026 r.].
Hargraves 2025	Hargraves T. et al., Investigating the pharmacodynamics, injection speed, and usability of subcutaneous efgartigimod PH20 administration using a prefilled syringe. Neurology. 2025;104(7), https://www.argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/nuerology/aan-2025/Investigating-the-Pharmacokinetics-Injection-Speed-and-Usability-of-Subcutaneous-Efgartigimod-PH20-Administration-Using-a-Prefilled-Syringe.pdf [data dostępu: 08.07.2026 r.].

Jang 2021	Jang M et al., Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. BioDrugs. 2021 Jan;35(1):89-101. doi: 10.1007/s40259-020-00461-8. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33368051; PMCID: PMC7803676, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7803676/pdf/40259_2020_Article_461.pdf [data dostępu: 08.07.2026 r.].
Lareb	https://www.lareb.nl/ [data dostępu: 04.08.2026 r.].
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., 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 [data dostępu: 04.08.2026 r.].
RMP Vyvgart	EU Risk Management Plan Vyvgart (Efgartigimod [ARGX-113]), https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/vyvgart-epar-risk-management-plan_en.pdf [data dostępu: 04.08.2026 r.].
RP 27/2026	Rekomendacja nr 74/2026 z dnia 28 maja 2026 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zilbrysq (zilucoplan) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/012/REK/2026%2005%2028%20Rekomendacja%2074_2026%20Zilbrysq%20Biuletyn_REOPTR.pdf [data dostępu: 24.08.2026 r.]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 28.08.2026 r.].