



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Vyvgart (efgartigimod alfa)**

we wskazaniu:

Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii
(G.70.0)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.33.2023

Data ukończenia: 07.09.2023 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AChE	acetylocholinostereza
AChR	receptor acetylocholinowy
AChR	receptor acetylocholinowy
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFG	egartigimod alfa
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
gMG	uogólniona miastenia rzekomoporażna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MG	miastenia (myasthenia gravis)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MuSK	mięśniowo-specyficzna kinaza tyrozynowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11.	Kluczowe informacje i wnioski	58
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	62
14.	Źródła.....	63
15.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.07.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.464.2023.15.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, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiołka, kod GTIN: 0415017991288
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)
-

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
-

Proponowana cena zbytu netto:

– ████████ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Wnioskodawca

Medison Pharma Sp. z o.o.
Puławska 2, Budynek C
02-566 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.07.2023 znak PLR.4500.464.2023.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 11.07.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, kod GTIN: 0415017991288**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2023, znak OT.423.1.33.2023.3.KP, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.08.2023 pismem znak OT.423.1.33.2023.9.KP z dnia 18.08.2023.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miestenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miestenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miestenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miestenii, [REDACTED], Warszawa 2023;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fio ka, kod GTIN: 0415017991288
Kod ATC	L04AA58 Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	efgartigimod alfa
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie. U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew
Droga podania	Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny. Przed podaniem produktu należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. W razie wystąpienia reakcji na infuzję, można ją czasowo przerwać a bo spowolnić
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) ani a bumin. Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholiny (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Źródło: ChPL Vyvgart

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10 sierpnia 2022 r. EMA - EU/1/22/1674/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Vyvgart

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vyvgart nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

Kryteria ponownej kwalifikacji	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>7) [Redacted]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>6) [Redacted]</p>
Schemat dawkowania leków w programie	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>7) [Redacted]</p>
Monitorowanie leczenia	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii Vyvgart, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu lekowego do nowej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

(Stelmasiak-Kozłowska 2016, Kostera-Pruszczyk 2013, Sobieszczuk 2021, Howard 2021)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z nadesłanymi Agencji opiniami ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr n. med. Małgorzata Bilińska ekspert kliniczny – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku				
Miastenia ciężka uogólniona	8 702	50-100	5%	Prof. Anna Kostera-Pruszczyk oraz ocena własna
Renata Machaczek przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”				
Miastenia ciężka uogólniona	ok 9 000			Raport: MIASTENIA jako problem kliniczny i społeczny Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://rarediseases.org/>
- <http://www.fda.gov/default.htm>
- <http://www.prescrire.org/>
- <http://www.guideline.gov/>
- <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 14.08.2023 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje kliniczne: TABN 2015 (Wielka Brytania), MGFA 2021 (USA) oraz GNS 2016 (Niemcy).

W dwóch wytycznych zwraca uwagę na leczenie objawowe, stosowane jako I linia leczenia. Do leczenia objawowego zalicza się: bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium. W dalszej kolejności, w razie niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych, zaleca się terapię immunosupresyjną za pomocą m.in.: glikokortykosteroidów oraz azatiopryny. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych jako leczenie w miastenii zalecane jest przez wytyczne z USA [MGFA 2021] oraz Niemiec [GNS 2016]. Zalecany jest rytuksymab oraz ekulizumab. Inne rekomendowane metody immunoterapii to: dożylnie podanie immunoglobulin (IVIG), plazmafereza i podawanie ICI. W zaleceniach wszystkich organizacji pojawia się zabieg tymektomii, czyli usunięcia grasicy. Zalecany jest on głównie u pacjentów poniżej 50 r.ż., u których nie doszło do zaawansowanego rozwoju choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>MGFA 2021 (USA)</p>	<p>Tymektomia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów uogólnioną postacią miastenii z AchR-Ab, w wieku 18–50 lat, należy rozważyć tymektomię na wczesnym etapie choroby w celu poprawy wyników klinicznych i zminimalizowania wymagań dotyczących immunoterapii i konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby (mediana 9, zakres 2–9). Należy zdecydowanie rozważyć tymektomię u pacjentów z MG uogólnioną AchR-Ab+, jeśli nie odpowiadają oni na wstępną odpowiednią próbę immunoterapii lub nie tolerują działań niepożądanych tej terapii (mediana 9, zakres 5–9). 2. Tymektomia w MG jest zabiegiem planowym i powinna być wykonywana, gdy stan pacjenta jest stabilny i uznany za bezpieczny do zabiegu, w którym ból pooperacyjny i czynniki mechaniczne mogą ograniczać czynność oddechową (mediana 9, zakres 8-9). <p>Rytuksymab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z MuSK-Ab+, u których odpowiedź na początkową immunoterapię jest niezadowalająca (mediana 9, zakres 4–9). 2. Skuteczność rytuksymabu w opornej miastenii AchR-Ab+ nie jest potwierdzona. Leczenie jest wdrażane, jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie lub nie tolerują innych leków immunosupresyjnych (mediana 8, zakres 4–9). <p>Metotreksat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chociaż brakuje dowodów z RCT, doustną terapię metotreksatem można rozważyć jako ograniczenie przyjmowania steroidów u pacjentów z uogólnioną MG, którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na leczenie steroidami, co jest już lepiej poparte danymi z RCT (mediana 9, zakres 5–9). <p>Ekulizumab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ekulizumab należy rozważyć w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie, uogólnionej MG AchR-Ab+ (mediana 9, zakres 2–9). 2. Rola ekulizumabu w leczeniu MG prawdopodobnie będzie ewoluować w czasie. Dopóki nie będą dostępne dalsze dane umożliwiające porównanie kosztów i skuteczności z innymi metodami leczenia, ekulizumab należy rozważyć po niepowodzeniu prób innych immunoterapii w osiągnięciu celów leczenia (mediana 9, zakres 5–9).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem należy przestrzegać zaleceń Komitetu Doradczego itp. Praktyk Szczepień lub innych lokalnych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko meningokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (mediana 9, zakres 8–9).</p> <p>4. Przyszłe badania powinny obejmować ocenę czasu trwania leczenia ekulizumabem niezbędnego do osiągnięcia i utrzymania celów leczenia, jego skuteczności w innych populacjach MG (MG z grasiczakiem i seronegatywną MG) oraz w innych stadiach choroby (przełom miasteniczny, zaostrzenia i wczesne terapia w nieopornej miastonii AchR-Ab+) (mediana 8, zakres 4–9).</p> <p>Ocena zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 nieodpowiednie; ▪ 4-6 niepewne; ▪ 7-9 właściwe. <p><i>Siła rekomendacji i Poziom dowodów – nie przedstawiono</i></p>
<p>GNS 2016 (Niemcy)</p>	<p>1. Leczenie objawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromek pirydostygminy, • Chlorek ambenonium; <p>2. Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowa immunoterapia, • Glikokortykosteroidy, • Azatiopryna, • Cyklosporyna A, • Metotreksat, • Mykofenolat mofetylu, • Takrolimus, • rytuksymab i inne przeciwciała monoklonalne, • Cyklofosfamid; <p>3. Terapia interwencyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dożylnie podanie immunoglobulin (IVIG), • Plazmafereza i immunoabsorpcja; <p>4. Tymektomia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i Poziom dowodów – nie przedstawiono</i></p>
<p>TABN 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie uogólnionej miastonii gravis*:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie pirydostygminą. 2. Obecność AchR-Ab i wiek <45 lat: rozważyć tymektomię**. 3. Jeśli objawy występują pomimo przyjmowania pirydostygminy, rozpocząć przyjmowanie prednizolonu (zwykle podaje się co drugi dzień)***. 4. Jeśli po odstawieniu prednizolonu w dawce 7,5-10 mg/dobę (lub 15-20 mg co drugi dzień) lub większej wystąpi nawrót choroby, należy wprowadzić immunosupresję****. <p>Immunosupresja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dawka podtrzymująca kortykosteroidu powyżej 15-20 mg co drugi dzień jest prawdopodobnie wskazaniem do wprowadzenia alternatywnej immunosupresji za pomocą azatiopryny. 2. Działania niepożądane kortykosteroidów są wskazaniem do wprowadzenia immunosupresji w celu zmniejszenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów. <p>* Niewiele jest dowodów na zalecane tutaj schematy dawkowania pirydostygminy i prednizolonu i nie przeprowadzono badań porównujących schematy leczenia. Niniejsze wytyczne oparte są na praktyce ekspertów w tej dziedzinie. Nacisk kładziony jest na określenie optymalnej dawki dla każdego pacjenta. Niedostateczne leczenie, szczególnie kortykosteroidami, jest najczęstszą przyczyną utrzymujących się objawów.</p> <p>** Wielu ekspertów uważa tymektomię, a zwłaszcza tymektomię torakoskopową ze wspomaganiami wideo za mniej traumatyczną i minimalizującą blizny u młodej osoby z seropozytywną uogólnioną miastonią. Tymektomia wydaje się najskuteczniejsza, jeśli zostanie przeprowadzona wcześniej, tj. 2 lata po wystąpieniu objawów.</p> <p>*** Uważa się, że przyjmowanie leków co drugi dzień zmniejsza skutki uboczne. U niektórych pacjentów, na przykład z cukrzycą, konieczne może być codzienne przyjmowanie kortykosteroidów.</p> <p>**** Zasadniczo, poza wyjątkowymi okolicznościami, immunosupresji nie rozpoczyna się inaczej niż po nawrocie wywołanym odstawieniem kortykosteroidów. U niektórych pacjentów ze złożonymi problemami zdrowotnymi wyższe dawki kortykosteroidów mogą być preferowane zamiast immunosupresji lub odwrotnie. Wyjątkowe przypadki należy omówić z ekspertem od miastonii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i Poziom dowodów – nie przedstawiono</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Małgorzata Bilińska ekspert kliniczny Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	Renata Machaczek przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia miastenii znajdowałyby się oceniana technologia w warunkach polskich, biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	Linia ostatnia- po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych lub przeciwwskazaniach do ich stosowania	Dostępne obecnie leczenie miastenii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych. Leki celujące w istotę miastenii są dla chorych ratunkiem i nadzieją, o ile będą dostępne dla wszystkich chorych. Teraz dostęp do nowych leków mają tylko ci szczęśliwcy, którym udało się zakwalifikować do badań klinicznych. Mamy nadzieję na dostęp do skutecznych leków dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu	Finansowanie na zasadach programu lekowego oraz ratunkowych terapii dodanych (RDTL) dla chorych niespełniających kryteriów programu lekowego.	Nowe leki są bardzo potrzebne pacjentom, gdyż te obecnie stosowane nie zawsze są w stanie pomóc pacjentom, a część z nich powoduje bardzo poważne skutki uboczne. Nowe leki pozwalają lepiej kontrolować chorobę i objawy i czasami są jedyną ulgą dla chorych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Częste działania niepożądane przewlekłej steroidoterapii. 2. Grupa pacjentów tzw. steroidozależnych (brak możliwości odstawienia steroidów, co wiąże się z niemal pewnym występowaniem działań niepożądanych- koszty leczenia tych powikłań, jak cukrzyca, złamania kręgosłupa i inne) 3. Niewystarczająca dostępność dla pacjentów lekarzy innych specjalności, jak np. diabetologii (konieczna ścisła współpraca między neurologiem, a diabetologiem w prowadzeniu pacjentów z miastenią i już istniejąca cukrzyca podczas prowadzenia leczenia steroidami) 4. Leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin prowadzone jest w ramach programu lekowego, co ogranicza dostępność do tej terapii (pacjenci często leczeni są w ośrodkach odległych od miejsca zamieszkania) 5. Zbyt mała liczba ośrodków wykonujących zabiegi plazmaferez leczniczych 6. Brak refundacji leku: Mycophenolate mofetil we wskazaniu Myasthenia gravis 7. Grupa pacjentów z tzw. miastenią lekooporną (wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia przy 	<p>Choroba ma zmienny przebieg, z okresami zaostrzeń i groźnych dla życia tzw. przełomów miastenicznych i nawet prawidłowo prowadzeni przez lekarza pacjenci z miastenią nie uzyskują remisji i wystarczającej poprawy stanu zdrowia.</p> <p>Duży odsetek pacjentów jest hospitalizowanych na OIT – latach z powodu MG. Budzą obawy dane dotyczące wysokiej śmiertelności na OIT – to aż od 17,2 do 22%, a w przełomie miastenicznym aż ok. 10%.</p> <p>Objawy miastenii skutkują u chorych znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych, niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu słabej mimikry twarzy, która nie pozwala na niewerbalne wyrażenie emocji.</p> <p>Groźne dla pacjenta objawy opuszkowe, szczególnie zaburzenia połykania są w miastenii podobne do tych po uszkodzeniu nerwy kraniowego wstecznego albo udarze mózgu. Zdarza się zachyłkowe zapalenie płuc spowodowane dysfagią. Trudności w przełykaniu mogą powodować niedożywienie u pacjentów z miastenią. Zauważa się także problemu z oddychaniem podczas snu spowodowane wiotkością podniebienia oraz zaburzenia wentylacji u pacjentów z miastenią uogólnioną.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na jeszcze jeden objaw występujący u chorych, który towarzyszy ponad połowie osób chorujących – to poczucie zmęczenia – około 70% spełnia kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia.</p> <p>Pacjenci w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. Leczenie GKS i immunosupresja powoduje</p>

Ekspert	dr n. med. Małgorzata Bilińska ekspert kliniczny Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	Renata Machaczek przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”
	<p>utrzymującym się znacznym nasileniu objawów klinicznych)</p> <p>8. Brak od początku 2023 r. na polskim rynku farmaceutycznym leku objawowego – ambenonium (Mytelase)</p> <p>9. Brak dostępności i refundacji na polskim rynku farmaceutycznym leku – Deflazakort (preparat: Calcort) – j.t. odpowiednik prednizonu, który jest lepiej tolerowany i ma mniej działań niepożądanych. Ma to istotne znaczenie w przypadku potrzeby wieloletniej steroidoterapii u pacjentów z miastenią</p>	<p>wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych miastenia pozostaje chorobą na cele życia, znacznie utrudniającą normalne funkcjonowanie.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Zwiększenie liczby ośrodków prowadzących program lekowy: „Leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin w schorzeniach neurologicznych”</p> <p>Jak najszybsze wdrażanie nowych terapii (np. Efgartigimodu)</p>	<p>Utworzenie krajowych eksperckich ośrodków referencyjny, które będą pełnić kluczową rolę w integracji opieki, a także współpracujących z nimi centrów eksperckich. Poprawa dostępu do diagnostyki oraz leków. Mogą pomóc rejestry medyczne. Niezbędna jest kompleksowa, skoordynowana opieka nad pacjentem z miastenią.</p> <p>Stowarzyszenie „Gioconda” dostrzega również silną potrzebę edukacji środowiska medycznego, zarówno lekarzy POZ jak i neurologów. Brakuje specjalistów zajmujących się chorymi z miastenią, a jest to o tyle ważne, że każdy chory wymaga indywidualnego podejścia. Nie ma dwóch identycznie chorujących na miastenię osób tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu stąd miastenia nazywana jest „chorobą płatków śniegu” (ang. <i>snowflakes disease</i>).</p> <p>Chorzy z miastenią w zaostrzeniu choroby wymagają natychmiastowej pomocy i tu ważne jest, by każdy pacjent miał możliwość szybkiego kontaktu z neurologiem, a w przełomie miastenicznym lub cholinergicznym otrzymał szybką i fachową pomoc służb medycznych. Potrzebna jest edukacja także ratowników medycznych i pielęgniarek. Pacjenci z miastenią często są kierowani do innych specjalistów, jak: okuliści, psychiatry stąd potrzeba szkolenia lekarzy tych specjalności, by chorzy mogliby być prawidłowo i szybciej diagnozowani.</p> <p>Chorzy z miastenia będący nierzadko pacjentami z szeregiem chorób współistniejących, w tym innych autoimmunologicznych wymagają kompleksowego podejścia, dlatego konieczne jest powstanie ośrodków zajmujących się chorymi z miastenia.</p> <p>Dostępne obecnie leczenie miastenii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych. Leki celujące w istotę miastenii są dla chorych ratunkiem i nadzieją, o ile będą dostępne dla wszystkich chorych.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>W przypadku ścisłego przestrzegania kryteriów włączenia i wyłączenia określonych w programie lekowym nie dostrzegam takowych.</p>	<p>Obecnie widzimy dużą potrzebę dostępu do nowego skutecznego leczenia</p>

Ekspert	dr n. med. Małgorzata Bilińska ekspert kliniczny Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	Renata Machaczek przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Tak, 1. Pacjenci steroidozależni 2. Pacjenci lekooporni. Kobiety ze znacznym nasileniem objawów chorobowych planujące ciążę, szczególnie te, którym zbliża się koniec okresu prokreacyjnego (znane zjawisko coraz późniejszego wieku zachodzenia w ciążę). Nasilenie objawów chorobowych oceniane w skali MG-ADL > 5 punktów najczęściej wymaga zastosowania leczenia immunosupresyjnego, które: <ul style="list-style-type: none"> • przynosi bardzo powolną poprawę; • w stosunku do większości leków z tej grupy – stanowi p-wskazanie do zachodzenia w ciążę; • Musi być prowadzone długotrwale (ok. = > 2 lat), co powoduje ryzyko utraty zdolności prokreacyjnych. 	Pacjenci, u których dostępne obecnie leczenie miastenii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające, uniemożliwia najprostsze funkcjonowanie i powoduje wiele skutków ubocznych. Osoby chore z objawami, które chciałyby mieć dzieci
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Tak: Pacjenci z łagodną postacią miastenii (MG-ADL < 5 punktów), którzy dobrze odpowiadają na leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinesterazy - Mestinon	Nie znamy.

Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez zapytanych ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
dr n. med. Małgorzata Bilińska ekspert kliniczny – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku					
Immunoglobuliny dożylnie (IVIg)	8%	8%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	J.t. tzw. terapia ratunkowa o wysokiej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, powinna pozostać terapią ratunkową 1-szego rzutu. Wadą jest krótki okres utrzymywania się poprawy klinicznej.
Plazmaferezy lecznicze	3%	2%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Skuteczność zbliżona do IVIG; Wady: krótki okres poprawy oraz mniejsza dostępność do procedury leczniczej.
Renata Machaczek przedstawiciel Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”					
leki hamujące rozkład acetylocholinyl działające na objawy choroby			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
sterydy i leki immunosupresyjne, hamujące działanie układu odpornościowego			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
usunięcie guza u pacjentów z miastenią i guzem grasicy			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
W niektórych sytuacjach stosuje się immunoglobuliny ludzkie i plazmaferezę, jednak to są metody doraźne i krótkotrwałe					

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2023 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach wskazań zarejestrowanych;

- Pirydostygmina;
- Prednizolon;
- Takrolimus.

W ramach wskazań poza rejestracyjnych:

- Azatiopryna
- Mykofenolan
- Cyklosporyna
- Metotreksat
- Cyklofosfamid
- Methylprednisolone.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem leczniczym Terapia standardowa: inhibitory acetylocholinoesterazy (bromek pirydostygminy), immunosupresja (m.in.: glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid)	Wybór technologii opcjonalnej jest podyktowany niedostępnością technologii zarejestrowanych i refundowanych w miasteniis oraz innym pozycjonowaniem pozostałych terapii w ścieżce terapeutycznej.	Wybór zasadny. Finansowane w Polsce terapie dla pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego (po niepowodzeniu leczenia podwójną immunosupresją w tym wysokimi dawkami glikokortykosteroidów) obejmują leczenie objawowe.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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.	Brak uwag.
Interwencja	Preparat Vyvgart (efgartigimod alfa).	Preparat Vyvgart podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Brak uwag.
Komparatory	Standardowe postępowanie lecznicze; placebo.	Porównanie z technologią leczniczą niestanowiącą standardowego postępowania leczniczego.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL; - odsetek pacjentów, którzy wykazali odpowiedź w skali QMG; - odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL; - czas do braku klinicznie istotnej poprawy; - odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL; - zmiana wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL, QMG i MGC. Jakość życia: - zmiana wartości wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r. Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
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 poglądowe. 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 post hoc.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 2.03.2023r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9.08.2023.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania kliniczne:

- badanie ADAPT (RCT III fazy), opisane w 5 publikacjach: *Howard 2021, Saccà 2023, Qi 2022, De Bleecker 2022, Dewilde 2023*;
- badanie ADAPT+ (faza przedłużona badania ADAPT), opisane w 3 publikacjach: *Howard 2022, Genge 2023, Pasnoor 2023*;
- badanie Howard 2019 (RCT II fazy), opisane w 2 publikacjach: *Howard 2019, Howard 2020*

W zakresie badań efektywności praktycznej nie odnaleziono żadnego opracowania dostępnego w postaci pełnego tekstu spełniającego kryteria włączenia. Dostępny abstrakt badania My VYVGART wskazuje, że populacja badana nie była zgodna z wnioskowaną (blisko połowa pacjentów nie miała przeciwciał przeciw AChR). Wyniki tego badania przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozd. 6).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy uwzględniono również abstrakt konferencyjny Sacca 2023a. Publikacja ta dotyczy badania MyRealWorld-MG, które jest cyfrowym rejestrem pacjentów z MG.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ADAPT <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez firmę argenx	Badanie 3 fazy: Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie Interwencja: Efgartigimod alfa Komparator: Placebo Czas obserwacji: 26 tygodni Hipoteza: Superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z uogólnioną miastenią, z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin, - choroba zaklasyfikowana jako klasy II do IV wg klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America, - wynik w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) co najmniej 5 (z >50% wyniku MG-ADL z powodu objawów innych niż oczne), - rozpoznanie poparte wywiadem w kierunku nieprawidłowych testów przekąźnictwa nerwowo-mięśniowego, dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium lub poprawą po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy, - pacjenci musieli otrzymywać stałą dawkę co najmniej jednego leczenia uogólnionej miastonii (tj. inhibitory acetylocholinesterazy, kortykosteroidy lub NSIST) przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin, którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w pierwszym cyklu leczenia <u>Pozostałe:</u> <u>Z zakresu skuteczności:</u> - odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG (zdefiniowaną jako poprawa o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin; - odsetek osób z odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 w całej populacji (tj. również pacjenci bez przeciwciał);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie rytuksymabu lub ekulizumabu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - tymektomia w ciągu 3 miesięcy, dożylna immunoglobulina lub wymiana osocza w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, seropozytywność w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV z niską liczbą CD4, poziom IgG w surowicy poniżej 6 g/l podczas badania przesiewowego lub ciąży; <p><u>Liczba pacjentów</u> N=167 (ITT) EFG: n=84 PLC: n=83</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów wykazujących klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, do dnia 126; - czas od dnia 28 (1 tydzień po czwartej infuzji w cyklu 1) do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino; - odsetek pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu 1 (pacjenci z odpowiedzią w skali MG-ADL, z pierwszą poprawą MG-ADL o ≥ 2 punkty występującą do tygodnia 2) w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino. - zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (cykl 1) wyników ciężkości choroby w skalach MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL15r. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane.
<p>ADAPT+</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>badanie sponsorowane przez firmę argenx</p>	<p>Faza przedłużona badania ADAPT</p> <p>Otwarte badanie obserwacyjne.</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata</p> <p>Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali Efgartigimod alfa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Do badania kwalifikowali się wszyscy pacjenci którzy ukończyli badanie ADAPT</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>EFG-EFG: n=85; PLC-EFG: n=66;</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skala MG-ADL; - skala QMG. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane.
<p>Howard 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Badanie sponsorowane przez firmę argenx BVBA (Zw jnaarde, Belgium)</p>	<p>Badanie 2 fazy: Randomizowane, wieloośrodkowe, dwuramienne, podwójnie zaślepione.</p> <p>Interwencja: Efgartigimod alfa</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Czas obserwacji: 80 dni</p> <p>Hipoteza: Brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 18 lat lub starsi, - diagnoza gMG, - dodatni wyn k testu serologicznego na obecność przeciwciał anty-AChR w wywiadzie, - upośledzona aktywność życiowa zdefiniowana jako Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) wynik 5 lub wyższy w badaniu przesiewowym i wyjściowym, przy czym ponad 50% wyniku można przypisać elementom niezwiązanym z gałką oczną, - choroba klasy II–IVa zgodnie z systemem klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), - pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę standardowego leczenia MG przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy w wywiadzie mieli nowotwory złośliwe, w tym złośliwy grasiczak, 	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo i tolerancja <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia (wizyta 16) wyników ciężkości choroby w skalach: MG-ADL, QMG i MGC oraz wpływu na jakość życia mierzonego za pomocą kwestionariusza MG-QoL15r, oraz ocena markerów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - osoby, u których wykonano tymektomię <3 miesiące przed badaniem przesiewowym, - osoby, które stosowały przeciwciała monoklonalne do immunomodulacji w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką (lub w przypadku wcześniejszego leczenia rytuksymabem z liczbą CD19 poniżej normy), - osoby, które przyjmowały jakąkolwiek terapię biologiczną lub lek badany w ciągu 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku przed badaniem przesiewowym, - osoby, które otrzymały immunoglobulinę dożylną lub domięśniową lub plazmaferezę/wymianę osocza w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub osoby z MGFA klasy I (ograniczona choroba oczu), klasa IVb (ciężka choroba opuszkowa) lub klasa V (przełom miasteniczny); <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=24 (ITT) EFG: n=12 PLC: n=12</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3 oraz w aneksie 5-11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Poniżej przedstawiono w sposób graficzny ocenę w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ADAPT	Niskie*	Niskie*	Niskie**	Niskie**	Niskie	Niskie	Niskie
Howard 2019	Niskie^	Niskie^	Niskie^^	Niskie^^	Niskie	Niskie	Niskie

* Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do efgartigimodu alfa lub placebo. Placebo dopasowano wyglądem do efgartigimodu alfa i dostarczono w identycznych pojemnikach. Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi, przy użyciu zarówno systemów internetowych, jak i głosowych, przez niezależną firmę (SGS, Zwijnaarde, Belgia), która utrzymywała kody randomizacji aż do ostatecznej blokady bazy danych. Randomizacja opierała się na trzech czynnikach stratyfikacji: status przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (dodatni vs ujemny), NSIST (przyjmowanie vs nieprzyjmowanie) oraz narodowość japońska (tak vs nie). Czynniki stratyfikacji zostały wybrane w celu zapewnienia spójności działania w zależności od statusu przeciwciał, jednocześnie stosowanych leków i pochodzenia etnicznego. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów oczekiwanych w poszczególnych ośrodkach, randomizację przeprowadzono pomiędzy wszystkimi ośrodkami, a nie w ich obrębie.

** Pacjenci, badacze, sponsor i personel ośrodka klinicznego byli zaślepieni pod względem przydziału do grup leczenia przez cały okres trwania badania; badanie opisano jako podwójnie zaślepienie (ang. double-blind).

^ Uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania efgartigimodu alfa lub dopasowanego placebo w połączeniu ze standardową terapią. Dopasowane placebo zawierało ten sam preparat co efgartigimod alfa, ale bez składnika aktywnego, miało identyczny wygląd fizyczny i było dostarczane w identycznych pojemnikach w celu zachowania maskowania.

Po rejestracji pacjentowi przydzielono numer randomizacyjny za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS). Na pierwszej wizycie pacjent został randomizowany przez ośrodek za pośrednictwem systemu IWRS, który wygenerował numer randomizacji pacjenta.

^^ Badacze i personel, pacjenci i członkowie zespołu badawczego ze sponsora lub wyznaczonej przez sponsora CRO (IQVIA) pozostawali zamaskowani dla przydziału leczenia aż do ostatecznego zamknięcia bazy danych.

Kod badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
ADAPT	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	?
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź QMG	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Odpowiedź MG-ADL	1	+	+	+	+	+	+	+
Howard 2019	Efgartigimod	Placebo	Bezpieczeństwo	1	+	+	+	+	+	+	+

Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Zidentyfikowano niezgodność liczebności pacjentów w poszczególnych ramionach badania ADAPT+ (tj. przedłużonej fazy badania ADAPT) z liczebnością pacjentów w pierwotnym badaniu ADAPT — różnica dotyczy jednego pacjenta i najprawdopodobniej nie ma wpływu na uzyskane wyniki.
- Badanie Howard 2019, ze względu na fakt że było to badanie 2 fazy, nie miało żadnej formalnej hipotezy, co odróżnia je od badania ADAPT.
- W badaniu ADAPT uczestniczyli również pacjenci bez obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin [AChR] co zmniejsza siłę wnioskowania statystycznego (w ramach przeglądu analizowano wyniki dla podgrupy z obecnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie dwa badania kliniczne kwalifikujące się do analizy, a ich charakterystyka (w szczególności ukierunkowanie badania Howard 2019 na ocenę bezpieczeństwa i tolerancji jako pierwszorzędnego punktu końcowego) uniemożliwia metaanalizę danych. Powyższe stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak należy mieć na uwadze, że zidentyfikowane badania są wysokiej jakości i niosą niskie ryzyko błędu systematycznego, co pozytywnie rzutuje na wiarygodność wnioskowania.
- Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej w Europie, co uniemożliwia odniesienie wyników uzyskanych w badaniach klinicznych do tych uzyskiwanych w warunkach rzeczywistej praktyki. Zidentyfikowane badanie przeprowadzone w USA odnosiło się jedynie do oceny sposobu dawkowania leku w rzeczywistej praktyce medycznej. Należy mieć na uwadze, że efgartigimod to nowy lek, dopiero niedawno dopuszczony do rynku w Unii Europejskiej (w dniu 23 czerwca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi [CHMP] przyjął pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vyvgart, przeznaczonego do leczenia miastonii uogólnionej z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin [AChR]). Naturalnym jest zatem, że brak jest danych na temat rzeczywistej praktyki, gdyż lek dotychczas nie był szeroko stosowany w praktyce.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR Ab+), którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w I cyklu leczenia

Dla PK odsetek pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 10. tygodniu analizy, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu I (1 tydzień po czwartej infuzji). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w I cyklu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	44/65 (67,7%)	19/64 (29,7%)	4,96 (2,35; 10,47)	<0,0001	38,00 (22,05; 53,96)	<0,0001	2,63 (1,85; 4,54)

Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR Ab+), którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL w II cyklu leczenia

Dla PK odsetek pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 20. tygodniu analizy, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu II (1 tydzień po czwartej infuzji). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Odpowiedź w skali MG-ADL (pacjenci AChR-Ab+) w II cyklu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	36/51 (70,6%)	11/43 (25,6%)	6,98 (2,80; 17,38)	<0,0001	45,01 (26,94; 63,08)	<0,0001	2,22 (1,59; 3,71)

Odsetek czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku MG-ADL w populacji z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino, do dnia 126

Dla PK odsetek czasu, w którym pacjenci osiągnęli klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL od początku do 126. dnia analizy, wykazano IS różnicę na korzyść grupy EFG względem PLC. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odsetek pacjentów AChR-Ab+ z klinicznie istotną poprawą w skali MG-ADL do 126. dnia analizy.

Badanie	Interwencja (% czasu)	Komparator (% czasu)	Wartość p
ADAPT	48,7%	26,6%	0,0001

Odsetek osób z odpowiedzią w skali MG-ADL wcześniej w cyklu I w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino

Dla PK odsetek pacjentów osiągających wczesną odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu I, wykazano IS na korzyść grupy EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pomiarów dokonywano w populacji pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab+). Pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu I definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL przez ≥ 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja wystąpiła nie później niż w tygodniu 2.

W subpopulacji pacjentów AChR-Ab+, którzy uzyskali odpowiedź w skali MG-ADL, nie odnotowano istotnej statycznie różnicy zarówno w przypadku OR, jak i RD. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wczesne odpowiedzi w skali MD-ADL (pacjenci AChR-Ab+)

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wszyscy pacjenci AChR-Ab+							
ADAPT	37/65 (56,9%)	16/64 (25,0%)	3,96 (1,87; 8,38)	0,0003	31,92 (15,88; 47,97)	0,0001	3,13 (2,08; 6,30)
Pacjenci AChR-Ab+ z odpowiedzią w skali MD-ADL							
ADAPT	37/44 (84,1%)	16/19 (84,2%)	0,99 (0,23; 4,33)	0,9905	-0,12 (-19,76; 19,52)	0,9905	836,00 (5,12; 5,06)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią w skali QMG w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin

Dla PK odpowiedź w skali QMG u pacjentów AChR-Ab+, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali QMG definiowano jako tych z poprawą o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Odpowiedź w skali QMG (pacjenci AChR-Ab+).

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADAPT	41/65 (63,1%)	9/64 (14,1%)	10,44 (4,39; 24,83)	<0,0001	49,01 (34,52; 63,51)	<0,0001	2,04 (1,57; 2,90)

Mediana czasu od dnia 28. do braku klinicznie znaczącej poprawy w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin

Dla PK mediana czasu od dnia 28. (1 tydzień po 4. infuzji w cyklu I) do braku klinicznie znaczącej poprawy, nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+). Czas kwalifikacji do ponownego leczenia zdefiniowano jako czas od oceny w 4. tygodniu do pierwszej wizyty z < 2 punktową redukcją całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową i całkowitym wynikiem MG-ADL ≥ 5 punktów (przy czym objawy niezwiązane z okiem musiały stanowić $> 50\%$ wyniku). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Mediana czasu klinicznie istotnej poprawy

Badanie	Interwencja		Komparator		Wartość p
	Mediana, dni	IQR	Mediana, dni	IQR	
ADAPT	35	18-71	8	1-57	0,26

Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby MG-ADL, QMG i MGC – badanie Howard 2019

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 11. tygodnia, maksymalne zmniejszenie wyników nastąpiło po 1-2 tygodniach od ostatniego podania. Redukcja osiągnęła maksymalną średnią 5,7 punktu (redukcja 39% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5) w skali QMG, 4,4 punktu (redukcja o 55% w stosunku do wartości wyjściowej 8,0) w skali MG-ADL i 9,4 punktu (redukcja o 56% w stosunku do wartości wyjściowej 16,7) w skali MGC. Odpowiednie wartości placebo wynosiły -2,1 punktu (redukcja o 18% w stosunku do wartości wyjściowej 11,8; QMG), -2,9 punktu (redukcja o 36% w stosunku do wartości wyjściowej 8,0; MG-ADL) i -4,4 punktu (redukcja o 30% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5; MGC).

Wykazano IS różnicę dla 3-punktowej zmiany wyniku w skali QMG po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy [różnica -2,39 (95% CI: -4,63; -0,13) $p=0,0394$] oraz dla MG-ADL w 4. i 5. tygodniu [odpowiednio -2,05 (95% CI: -3,95; -0,15) $p=0,0356$ oraz -2,08 (95% CI: -4,12; -0,04) $p=0,0459$]. Dla żadnego z wyników w skali MGC nie wykazano IS różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Zmiana wartości w skali QMG do 11. tygodnia badania (Howard 2019).

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa (N=12)		Placebo (N=12)		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
0. tydzień	0,0 ± 0,0	0,00	0,0 ± 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień	-2,8 ± 0,9*	3,12	0,0 ± 0,6	2,08	-2,80 (-4,92; -0,68)	0,0168
2. tydzień	-4,0 ± 1,2	4,16	-1,8 ± 0,9	3,12	-2,20 (-5,14; 0,74)	0,1566
3. tydzień	-4,0 ± 1,3	4,50	-1,8 ± 1,1	3,81	-2,20 (-5,54; 1,14)	0,2098
4. tydzień	-4,9 ± 1,4	4,85	-1,4 ± 1,1	3,81	-3,50 (-6,99; -0,01)	0,0621
5. tydzień	-5,7 ± 1,7	5,89	-1,9 ± 1,0	3,46	-3,80 (-7,67; 0,07)	0,0670
6. tydzień	-4,6 ± 1,7	5,89	-2,1 ± 1,4	4,85	-2,50 (-6,82; 1,82)	0,2685
7. tydzień	-5,5 ± 1,8	6,24	-2,1 ± 1,3	4,50	-3,40 (-7,75; 0,95)	0,1400
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-4,5 ± 2,0	6,93	-1,8 ± 1,5	5,20	-2,70 (-7,60; 2,20)	0,2918
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-4,8 ± 2,4	8,31	-2,1 ± 1,6	5,54	-2,70 (-8,35; 2,95)	0,3594

Tabela 20. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 11. tygodnia badania (Howard 2019).

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
0. tydzień [^]	0,0 ± 0,0	0,00	0,0 ± 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień [^]	-1,9 ± 0,8	2,77	-0,7 ± 0,4	1,39	-1,20 (-2,95; 0,55)	0,1934
2. tydzień [^]	-2,8 ± 0,6	2,08	-2,2 ± 0,6	2,08	-0,60 (-2,26; 1,06)	0,4869
3. tydzień [^]	-3,5 ± 0,8	2,77	-2,5 ± 0,7	2,42	-1,00 (-3,08; 1,08)	0,3571
4. tydzień	-4,1 ± 0,8*	2,77	-2,3 ± 0,8	2,77	-1,80 (-4,02; 0,42)	0,1259
5. tydzień	-4,2 ± 1,0*	3,46	-2,1 ± 0,7	2,42	-2,10 (-4,49; 0,29)	0,0994
6. tydzień	-3,8 ± 0,8	2,77	-2,4 ± 0,8	2,77	-1,40 (-3,62; 0,82)	0,2290
7. tydzień	-4,4 ± 1,1	3,81	-2,9 ± 0,9	3,12	-1,50 (-4,29; 1,29)	0,3027
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-3,4 ± 1,0	3,46	-1,8 ± 1,0	3,46	-1,60 (-4,37; 1,17)	0,2701
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-3,5 ± 1,1	3,81	-1,8 ± 1,2	4,16	-1,70 (-4,89; 1,49)	0,3077

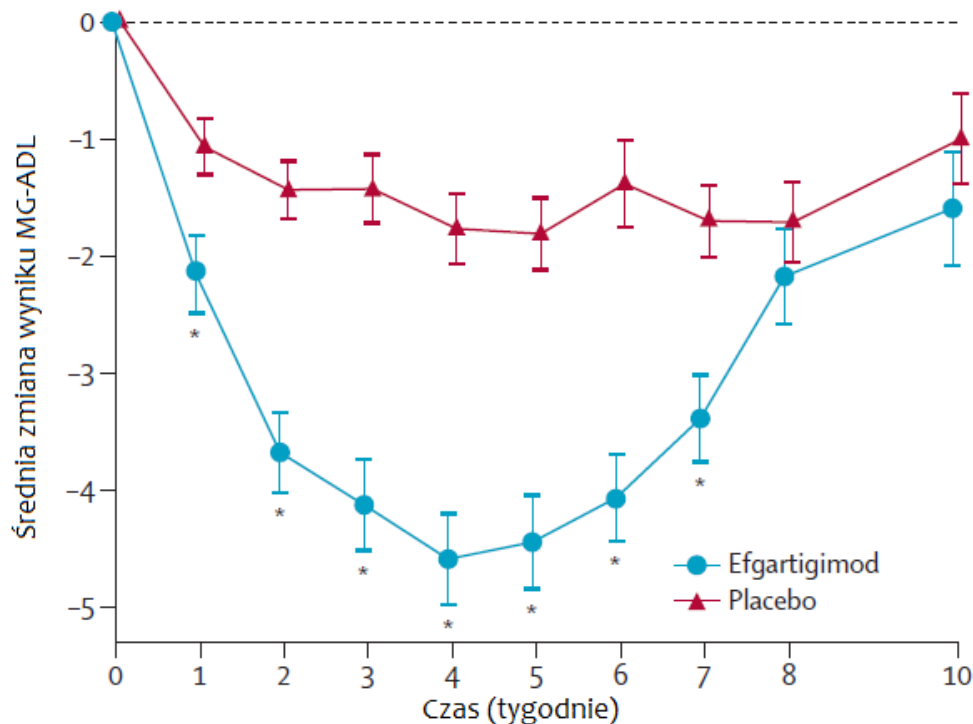
Tabela 21. Zmiana wartości w skali MGC do 11. tygodnia badania (Howard 2019).

Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia ± SE	SD	Średnia ± SE	SD		
0. tydzień [^]	0,0 ± 0,0	0,00	0,0 ± 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień [^]	-4,3 ± 1,7	5,89	-1,3 ± 0,8	2,77	-3,00 (-6,68; 0,68)	0,1246
2. tydzień [^]	-5,8 ± 1,9	6,58	-4,4 ± 1,3	4,50	-1,40 (-5,91; 3,11)	0,5493
3. tydzień [^]	-7,8 ± 2,0	6,93	-4,0 ± 1,1	3,81	-3,80 (-8,27; 0,67)	0,1101
4. tydzień	-8,7 ± 2,1	7,27	-4,1 ± 1,6	5,54	-4,60 (-9,77; 0,57)	0,0954
5. tydzień	-9,0 ± 2,5	8,66	-4,1 ± 1,6	5,54	-4,90 (-10,72; 0,92)	0,1130
6. tydzień	-8,6 ± 2,5	8,66	-3,5 ± 1,8	6,24	-5,10 (-11,14; 0,94)	0,1120
7. tydzień	-9,4 ± 2,4	8,31	-4,2 ± 1,7	5,89	-5,20 (-10,96; 0,56)	0,0909
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-7,2 ± 2,7	9,35	-3,8 ± 2,0	6,93	-3,40 (-9,99; 3,19)	0,3226
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	7,1 ± 2,9	10,05	-3,8 ± 2,0	6,93	10,90 (4,00; 17,80)	0,0053

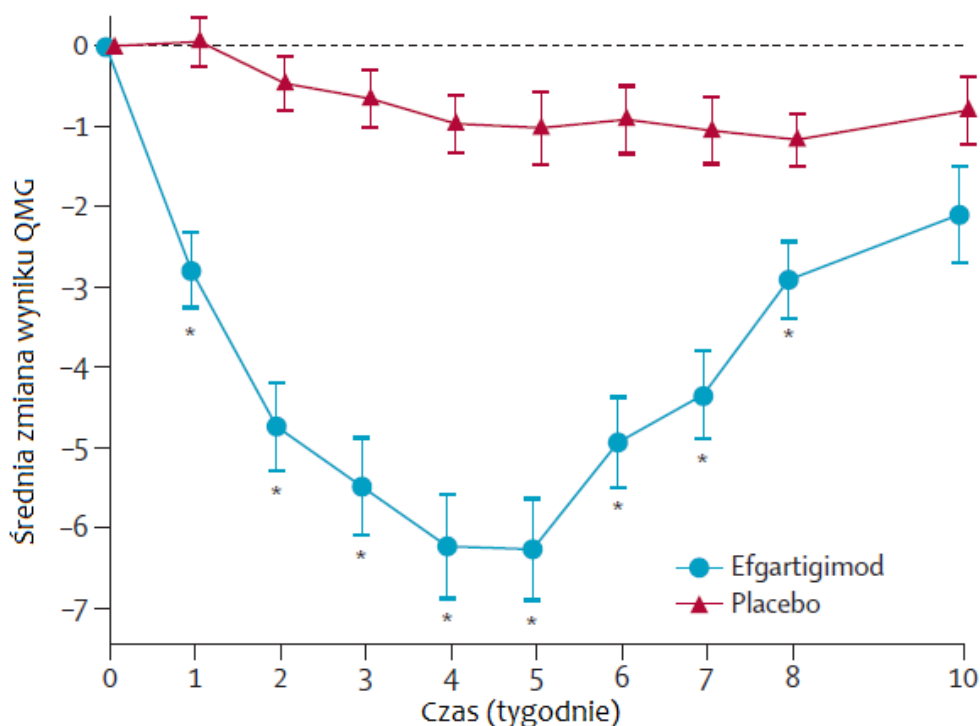
Zmiana od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby MG-ADL, QMG i MGC – badanie ADAPT

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (podczas cyklu I), maksymalne zmniejszenie wyników u pacjentów leczonych EFG z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino nastąpiło w 4. tygodniu

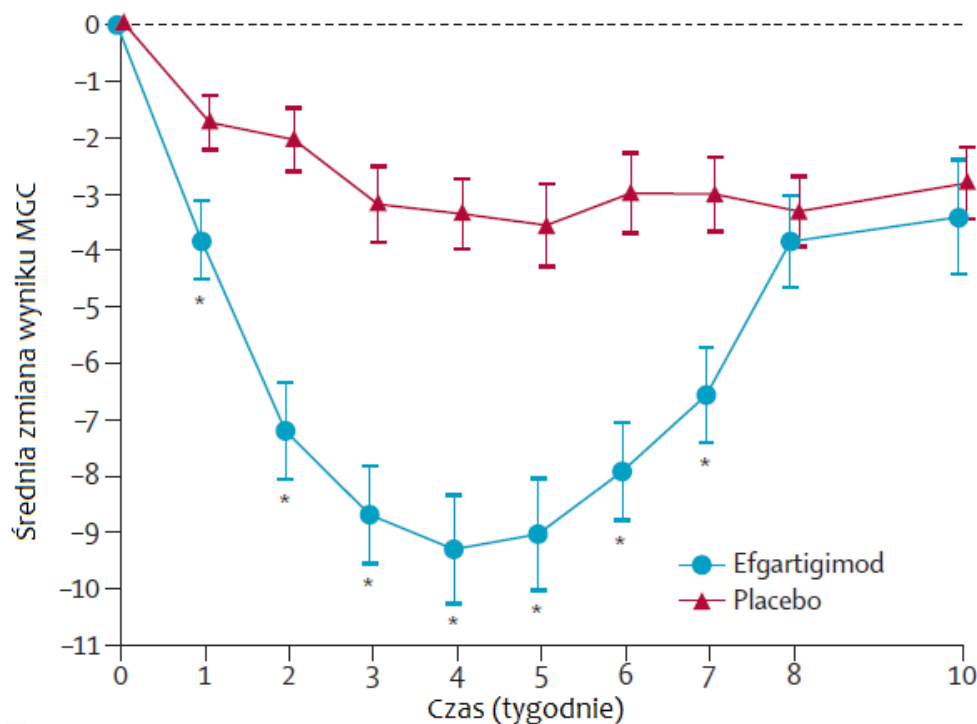
Pacjenci w grupie EFG mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w skalach: MG ADL, QMG i MCG w cyklu I w porównaniu do grupy PLC, przy czym w skalach MG-ADL i MGC obserwowano IS różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 7. tygodnia, a w skali QMG – od 1. do 8. tygodnia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresach.



Rysunek 2. Zmiana wartości w skali MG-ADL do 10. tygodnia badania (ADAPT)



Rysunek 3. Zmiana wartości w skali QMG do 10. tygodnia badania (ADAPT)



Rysunek 4. Zmiana wartości w skali MGC do 10. tygodnia badania (ADAPT)

Tabela 22. Odsetek pacjentów zgłaszających prawidłowe funkcjonowanie w pozycjach MG-ADL na początku badania i po jego zakończeniu.

MG-ADL	Efgartigimod + SoC (n = 84)			Placebo + SoC (n = 83)		
	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)
Mówienie	24,4	55,8	31,4	22,9	43,4	20,5
Żucie	14,6	56,5	41,9	13,3	33,7	20,4
Polykanie	19,5	52,1	32,6	24,1	48,7	24,6
Oddychanie	12,2	33,2	21,0	10,8	23,5	12,7
Upośledzenie zdolności do mycia zębów/czesania włosów	15,9	49,8	33,9	15,7	29,3	13,6
Upośledzenie zdolności wstawania z krzesła	17,1	42,3	25,2	19,3	32,4	13,1
Podwójne widzenie	39,0	46,0	7,0	37,4	47,2	9,8
Opadanie powieki	20,7	41,2	20,5	30,1	35,7	5,6

W badaniu ADAPT leczenie EFG spowodowało większe średnie zmniejszenie MGC (złożona miara obejmująca zarówno wyniki zgłaszane przez lekarza, jak i pacjenta) w porównaniu z PLC. Średnia (SE) redukcja wyniku MGC w 4. tygodniu wynosiła -8,913 (0,974) dla pacjentów leczonych EFG z dodatnim przeciwciałem anti-AChR podczas cyklu 1 w porównaniu z -2,871 (1,007) w przypadku grupy PLC (95% CI, -8,181 do -3,904; $p < .0001$).

Tabela 23. Zmiana wyniku MGC w 4 tygodniu obserwacji (pacjenci AChR-Ab+)

Efgartigimod alfa N=65		Placebo N=64		WMD (95% CI)	Wartość p
Średnia	SE	Średnia	SE		
-8,913	0,97	-2,871	1,01	-6,04 (-8,79; -3,30)	< 0,001

Hospitalizacje i zaostrzenia

Poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka zaostrzeń oraz hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny i związanych z MG), zaobserwowanych podczas badania ADAPT. Zaostrzenie zdefiniowano jako 3-punktowe pogorszenie w ilościowym wyniku MG w porównaniu do wartości wyjściowej. Wyniki pochodzą z abstrakty konferencyjnego Qi 2022.

Odnotowano 14 hospitalizacji (4 EFG; 10 PLC) podczas badania. Wśród nich 4 hospitalizacji były związane z MG (1 EFG; 3 PLC). Pacjenci z grupy EFG mieli o 50% niższy wskaźnik hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (11,4 vs. 28,3 na 100 pacjento-lat) i 67% niższy wskaźnik hospitalizacji związanych z MG (2,8 vs. 8,5 na 100 pacjento-lat) niż u pacjentów otrzymujących PLC. Podczas 26-tygodniowej obserwacji mniej pacjentów leczonych EFG doświadczyło zaostrzeń: 21% (18/84) vs. 44% (36/81) z grupy PLC ($p=0,0016$). Wśród osób, u których wystąpiły zaostrzenia, średnie pogorszenie w zakresie QMG wynosiło 5,2 (zakres: 3 do 12) w grupie EFG i 5,6 (zakres: 3 do 15) w grupie PLC. Wyniki zaobserwowano wśród pacjentów z dodatnim receptorem acetylocholino były zgodne z powyższymi.

Wyniki ADAPT+ na podstawie abstraktów konferencyjnych Genge 2023 i Pasnoor 2023

Pacjenci AChR-Ab+ z ≥ 1 rokiem obserwacji w ADAPT/ADAPT+ ($n=95$) otrzymywali medianę (zakres) 5,0 (0,4-7,6) cykli rocznie. Wszyscy pacjenci AChR-Ab+ ($n=111$) wykazali stałą poprawę (średnia zmiana [SE], 3 tydzień 1 cyklu) w MGADL (-5,0 [0,33]; do 14 cykli) i QMG (-4,7 [0,41]; do 7 cykli) podczas każdego cyklu.

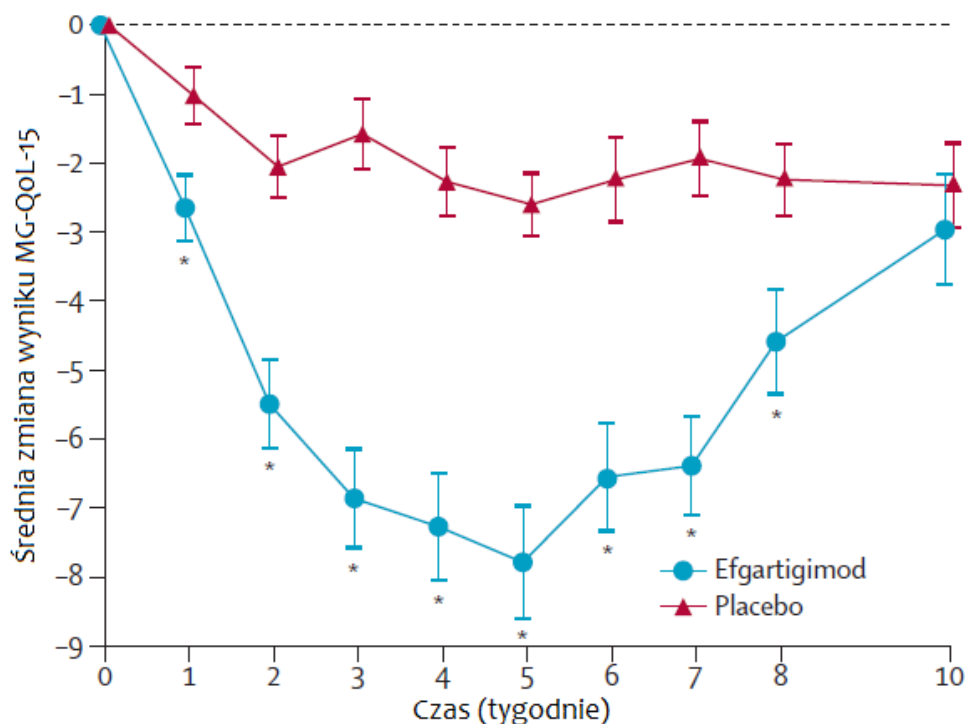
Jakość życia

W badaniu Howard 2019 jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r. Pomiarów dokonywano do 11. tygodnia analizy włącznie. Początkowe efekty odnotowano już po 1 tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie EFG nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku i wynosiło 6 punktów (31% redukcji względem wartości wyjściowej 19,7), a w grupie PLC 2,1 (14% redukcji względem wartości wyjściowej 14,4). Różnice IS uzyskano w dniach 22., 29. i 43. [kolejno: -3,72 (95% CI: -7,41; -0,02) $p=0,0489$; -3,87 (95% CI: -7,69; -0,05) $p=0,0475$; -4,38 (95% CI: -8,56; -0,20) $p=0,0407$]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 11. tygodnia badania (Howard 2019)

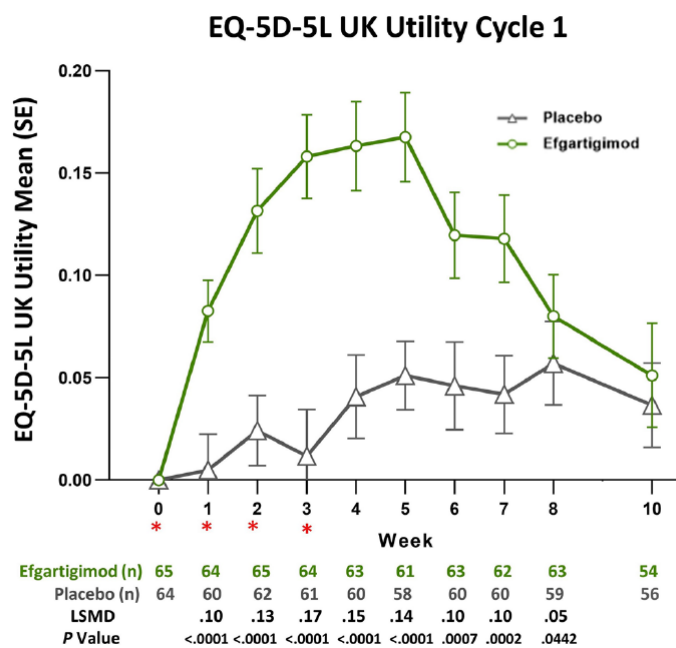
Punkt czasowy	Efgartigimod alfa		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	Średnia \pm SE	SD	Średnia \pm SE	SD		
0. tydzień	0,0 \pm 0,0	0,00	0,0 \pm 0,0	0,00	0,00 (0,00; 0,00)	-
1. tydzień	-2,0 \pm 1,7	5,89	-0,8 \pm 0,5	1,73	-1,20 (-4,67; 2,27)	0,5053
2. tydzień	-3,7 \pm 1,3	4,50	-1,0 \pm 0,8	2,77	-2,70 (-5,69; 0,29)	0,0908
3. tydzień	-4,3 \pm 1,4*	4,85	-1,5 \pm 1,0	3,46	-2,80 (-6,17; 0,57)	0,1179
4. tydzień	-4,7 \pm 1,6*	5,54	-1,5 \pm 0,9	3,12	-3,20 (-6,80; 0,40)	0,0953
5. tydzień	-6,0 \pm 1,7	5,89	-2,1 \pm 1,0	3,46	-3,90 (-7,77; -0,03)	0,0607
6. tydzień	-5,3 \pm 1,6*	5,54	-1,4 \pm 1,1	3,81	-3,90 (-7,71; -0,09)	0,0570
7. tydzień	-4,4 \pm 1,2	4,16	-1,8 \pm 1,2	4,16	-2,60 (-5,93; 0,73)	0,1398
8. tydzień	-	-	-	-	-	-
9. tydzień	-3,7 \pm 1,6	5,54	-1,3 \pm 1,1	3,81	-2,40 (-6,21; 1,41)	0,2295
10. tydzień	-	-	-	-	-	-
11. tydzień	-2,7 \pm 1,6	5,54	-1,5 \pm 1,0	3,46	-1,20 (-4,90; 2,50)	0,5313

W badaniu ADAPT jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r. Pomiarów dokonywano do 10. tygodnia analizy włącznie (podczas cyklu I). Początkowe efekty odnotowano po 1. tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Pacjenci w grupie EFG mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w MG-QoL-15r w cyklu 1. w porównaniu do grupy PLC. We wszystkich pomiarach obserwowano IS różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 8. tygodnia analizy. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie EFG nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

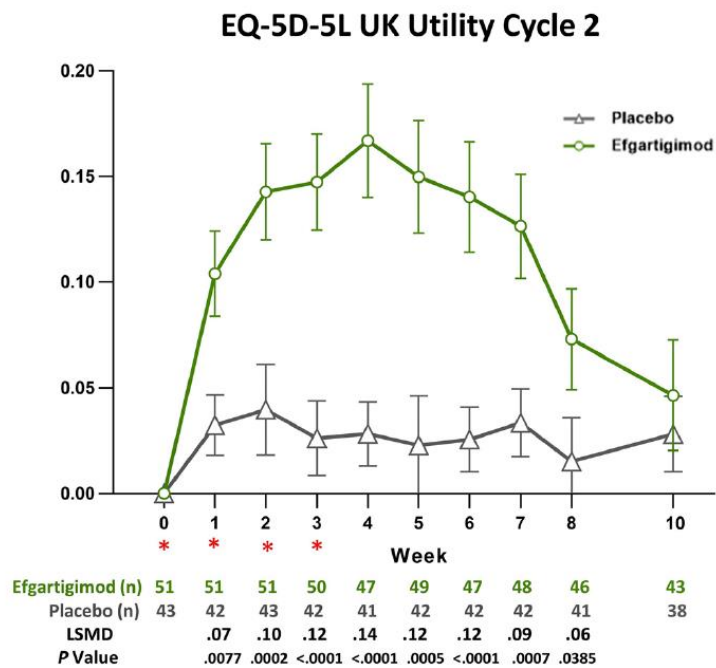


Rysunek 5. Zmiana wartości MG-QoL-15r do 10. tygodnia badania (ADAPT).

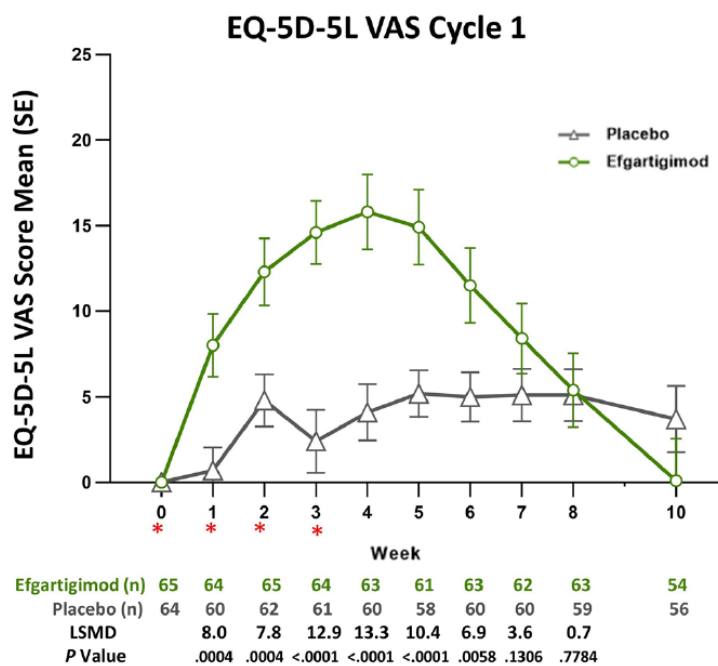
W publikacji Saccà 2023 wykazano, iż przy niskiej wyjściowej HRQoL na początku badania, pacjenci leczeni EFG wykazali szybką i znaczną poprawę wyniku wszystkich 5 domen EQ-5D-5L, a także w EQ-5D-5L VAS. IS różnice w wynikach EQ-5D-5L na korzyść EFG obserwowane były zarówno w trakcie 1 jak i 2 kursu leczenia i utrzymywały się do 8 tygodnia obserwacji po podaniu. Wyniki oceny VAS były IS lepsze dla pacjentów EFG w tygodniach od 1 do 5 zarówno w trakcie 1 jak i 2 kursu leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach i w tabeli.



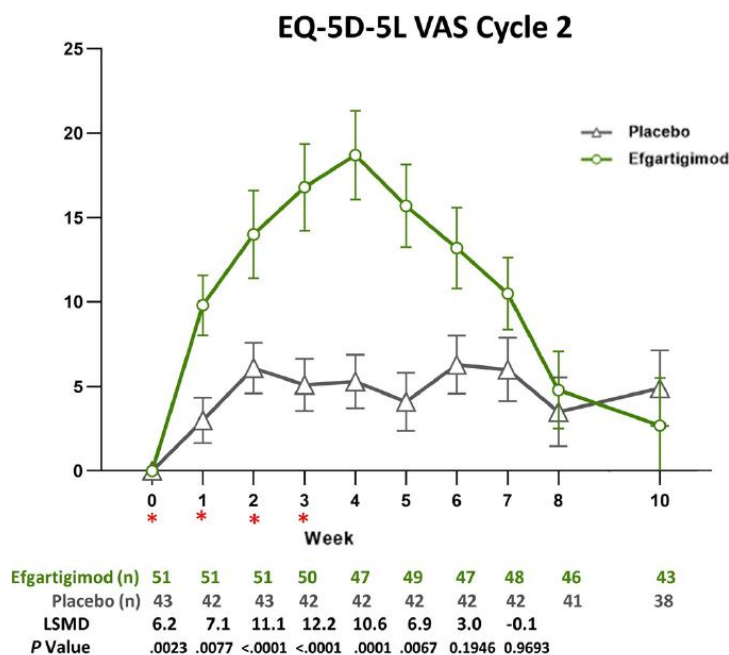
Rysunek 6. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii (zestaw norm UK).



Rysunek 7. Zmiana wartości użyteczności mierzonej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii (zestaw norm UK).



Rysunek 8. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 1 cyklu terapii.



Rysunek 9. Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L w 2 cyklu terapii

Tabela 25. Odsetek pacjentów zgłaszających brak lub niewielkie problemy w pozycjach EQ-5D na początku badania i po jego zakończeniu (ADAPT)

EQ-5D-5L	EFG + SoC (n = 84)			PLC + SoC (n = 83)		
	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)	Wartość bazowa (%)	Obserwacja (%)	Zmiana (%)
Mobilność	56,1	75,3	19,2	50,6	58,8	8,2
Samoopieka	69,6	87,8	18,2	68,6	63,9	- 4,7
Rutynowe czynności	40,2	72,6	32,4	37,4	52,7	15,3
Ból/dyskomfort	70,7	80,6	9,9	60,2	70,0	9,8
Lęk/depresja	90,2	91,4	1,2	81,9	83,3	1,4

Abstrakt konferencyjny Sacca 2023 a

Publikacja ta dotyczy badania MyRealWorld-MG, które jest cyfrowym rejestrem pacjentów z MG obejmującym wiele krajów i gromadzącym miesięczne dane na temat MG-ADL, dni zwolnienia lekarskiego, liczby godzin potrzebnej pomocy opiekuna i utraconego czasu pracy opiekuna.

Wszystkie dane były zgłaszane przez pacjentów i nie były weryfikowane z innymi źródłami. Połączenie danych z ADAPT i MyRealWorld-MG umożliwiło obliczenie zmian w utracie produktywności związanych z efgartigimodem. Potrzeba wsparcia opiekuna oraz utracony czas pracy i opiekuna oraz utracony czas pracy pacjentów i opiekunów zostały przeanalizowane i stratyfikowane według wyniku MG-ADL. Całkowite roczne koszty produktywności na pacjenta obliczono dla Wielkiej Brytanii i porównano między pacjentami otrzymującymi efgartigimod a terapią konwencjonalną.

Obliczenia modelowe wykazały, że czas pracy godzin utraconych z powodu zwolnienia lekarskiego został zmniejszony o 21% z leczeniem efgartigimodem w porównaniu z terapią konwencjonalną, a straty czasu pracy opiekunów zostały zmniejszone o -16%. Wynikające z tego całkowite straty produktywności na pacjenta z gMG były szacunkowo o 27% niższe w przypadku efgartigimodu niż w przypadku pacjentów leczonych terapią konwencjonalną, wynosząc 8 740 GBP w porównaniu z 11 906 GBP rocznie. Straty produktywności były ponoszone głównie przez pacjentów (72% całkowitej produktywności), stanowiąc ekonomiczny koszt dni chorobowych. Pozostałe 39% kosztów produktywności było spowodowane utratą pracy przez opiekunów (77%) lub skróceniem czasu pracy (33%). Całkowite oszczędności związane z redukcją utraty produktywności pacjentów i opiekunów wyniosły 3 165 GBP na pacjenta rocznie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia EFG i PLC. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z badań ADAPT, Howard 2019 i ADAPT+, przy czym w dwóch ostatnich stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy. Dane zebrano od wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki analizowanego leku.

Dane z przedłużonej fazy badania ADAPT zostały opisane jako ramiona EFG-EFG (pacjenci, którzy w badaniu ADAPT przyjmowali EFG, w badaniu ADAPT+ również przyjmowali EFG) oraz PLA-EFG (pacjenci, którzy w badaniu ADAPT przyjmowali PLC, w badaniu ADAPT+ przyjmowali EFG).

Podczas analizy danych z publikacji do badania ADAPT+ została wykryta niezgodność dotycząca liczebności ramion interwencji. Na podstawie podanej liczby pacjentów z grupy PLA-EFG (66) wywnioskowano liczbę pacjentów w grupie EFG-EFG (85), która była większa od liczby pacjentów w grupie EFG w badaniu ADAPT.

Tabela 26. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Efgartigimod alfa n/N (%)			Placebo n/N (%)		
	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (EFG-EFG)	Howard 2019	ADAPT	ADAPT+ (PLA-EFG)
Wszystkie	10/12 (83,3%)	65/84 (77,4%)	-	10/12 (83,3%)	70/83 (84,3%)	-
Ból głowy	3/12 (25,0%)	24/84 (28,6%)	13/85 (15,1%)	4/12 (33,3%)	23/83 (27,7%)	20/66 (30,3%)
Zapalenie nosogardzieli	-	10/84 (11,9%)	7/85 (8,2%)	-	15/83 (18,1%)	9/66 (13,6%)
Biegunka	1/12 (8,3%)	6/84 (7,1%)	6/85 (6,8%)	1/12 (8,3%)	9/84 (10,7%)	7/66 (10,6%)
Mdłości	1/12 (8,3%)	7/84 (8,3%)	-	1/12 (8,3%)	9/84 (10,7%)	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	-	9/84 (10,7%)	-	-	4/84 (4,8%)	-
Infekcja dróg moczowych	-	8/84 (9,5%)	-	-	4/84 (4,8%)	-
Ból górnej części brzucha	1/12 (8,3%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Ból stawów	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-
Zmniejszenie całkowitej liczby limfocytów	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Zmniejszenie liczby limfocytów B	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Zmniejszenie liczby monocytów	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Wzrost liczby neutrofilii	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Mialgia	0/12 (0,0%)	-	-	2/12 (16,7%)	-	-
Świąd	2/12 (16,7%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Nieżyt nosa	1/12 (8,3%)	-	-	1/12 (8,3%)	-	-
Ropień zęba	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-
Ból zęba	2/12 (16,7%)	-	-	0/12 (0,0%)	-	-

W badaniu ADAPT+ obserwowano podobne częstości najczęstszych działań niepożądanych (AE) w ramionach EFG-EFG i PBO-EFG: ból głowy (15,1%/30,3%), zapalenie nosogardzieli (8,2%/13,6%) i biegunka (6,8%/10,6%). AE były głównie łagodne lub umiarkowane. Doszło do pięciu zgonów (ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc/wstrząs septyczny COVID-19, bakteryjne zapalenie płuc/przełom MG, złośliwy nowotwór płuc i nieznanne [wiele sercowo-naczyniowych czynników ryzyka zidentyfikowanych podczas autopsji]); żaden nie został uznany przez badacza za związany z EFG.

Wyniki ADAPT+ na podstawie abstraktów konferencyjnych Genge 2023 i Pasnoor 2023

Spośród 167 pacjentów z ADAPT, 151 (90%) przeszło do ADAPT+, a 145 otrzymało ≥ 1 cykl od stycznia 2022 roku. W ciągu 217,55 pacjento-lat obserwacji (średni czas trwania na pacjenta, 548 dni), częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie zwiększała się wraz z kolejnymi cyklami.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zakażenia

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

Reakcje na infuzję

Mogą wystąpić reakcje na infuzję, takie jak wysypka lub świąd. W badaniu klinicznym ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania ani zaprzestania leczenia. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję. W razie wystąpienia reakcji wlew należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu podawanie można wznowić, w razie potrzeby w wolniejszym tempie.

Szczepienia

Nie badano stosowania szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa. Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie szczepionek nie są znane. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień i co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia szczepienie żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane. W przypadku wszystkich innych szczepionek, należy je podać co najmniej 2 tygodnie po ostatnim wlewie w cyklu leczenia i 4 tygodnie przed rozpoczęciem kolejnego cyklu.

Immunogenność

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 25/165 (15%) pacjentów z gMG. Wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 17/83 (21%) pacjentów. U 3 z tych 17 pacjentów wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi (anti-drug antibodies, ADA) utrzymywały się do końca badania. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 6/83 (7%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Vyvgart, w tym u 3 pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami ADA wywołanymi leczeniem. Ponowne leczenie nie spowodowało zwiększenia częstości występowania ani miana przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa.

Nie stwierdzono wyraźnego wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

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

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 27 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 27. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Urazy, zatrucia i powłknięcia po zabiegach	Ból głowy związany z zabiegiem	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

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

Ból głowy związany z zabiegiem

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

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Vyvgart przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tabela 28. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z 5.9.2023)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków
Choroby krwi i układu limfatycznego	1
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnaka	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	30
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	28
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11
Odchylenia w parametrach badań	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Choroby układu nerwowego	23
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	1
Choroby psychiczne	0
Choroby nerek i układu moczowego	2
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	7
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Choroby naczyniowe	2
ŁĄCZNIE	65

Ocena bezpieczeństwa na podstawie VigiAccess

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

Tabela 29. Baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z 5.9.2023)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków
Choroby krwi i układu limfatycznego	18 (1%)
Choroby serca	58 (2%)
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1 (0%)
Choroby ucha i błędnaka	10 (0%)
Choroby endokrynologiczne	1 (0%)
Choroby oka	62 (3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	150 (6%)
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	391 (16%)
Choroby wątroby i dróg żółciowych	13 (1%)
Choroby układu odpornościowego	17 (1%)
Infekcje i choroby pasożytnicze	280 (12%)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	174 (7%)
Odchylenia w parametrach badań	94 (4%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25 (1%)
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	134 (6%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	32 (1%)
Choroby układu nerwowego	324 (14%)
Kwestie związane z produktem	9 (0%)
Choroby psychiczne	44 (2%)
Choroby nerek i układu moczowego	40 (2%)
Choroby układu rozrodczego i piersi	7 (0%)
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	186 (8%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	46 (2%)
Zaburzenia społeczne	21 (1%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	196 (8%)
Choroby naczyniowe	51 (2%)
ŁĄCZNIE	807

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 przeglądy systematyczne: Song 2022 i Saccà 2023. Badanie Song 2022 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych (w tym efgartigimod alfa) stosowanych w terapii pacjentów z miastenią względem placebo. Jego wyniki i wnioski są zgodne z wynikami przeglądu wnioskodawcy. Badania kliniczne monitorujące stosowanie efgartigimodu alfa wykazały klinicznie istotne zmniejszenie wyniku skali MG-ADL u pacjentów stosujących ten lek. Dodatkowo terapia efgartigimodem alfa skutkuje zmniejszeniem wyniku skali QMG. Celem badania Saccà 2023 było przeprowadzenie metaanalizy i metaanalizy sieciowej randomizowanych i kontrolowanych placebo terapii w MG z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności. Jego wyniki wskazują, iż leczenie antykomplementarne i FcRn są skuteczne u pacjentów z MG podczas gdy rytuksymab nie wykazał znaczących korzyści dla pacjentów. Wskazano, że innowacyjne terapie są skuteczne i wyniki są jednorodne w obrębie poszczególnych klasy. Inhibitory dopełniacza (ekulizumab, ravulizumab i zilucoplan) mają podobną skuteczność i jest ona zbliżona do skuteczności inhibitorów FcRn (efgartigimod i rozanolixizumab).

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona na podstawie badania ADAPT i jego fazy przedłużonej ADAPT+, ora z badania II fazy Howard 2019. Wykazano w nich skuteczność wnioskowanej technologii medycznej w populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest „określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Vyvgart finansowaniem w ramach programu lekowego leczenia miastenii.”

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

Porównywaną technologią jest standardowa opieka zdrowotna. Oceniana technologia stanowi terapię dodaną.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

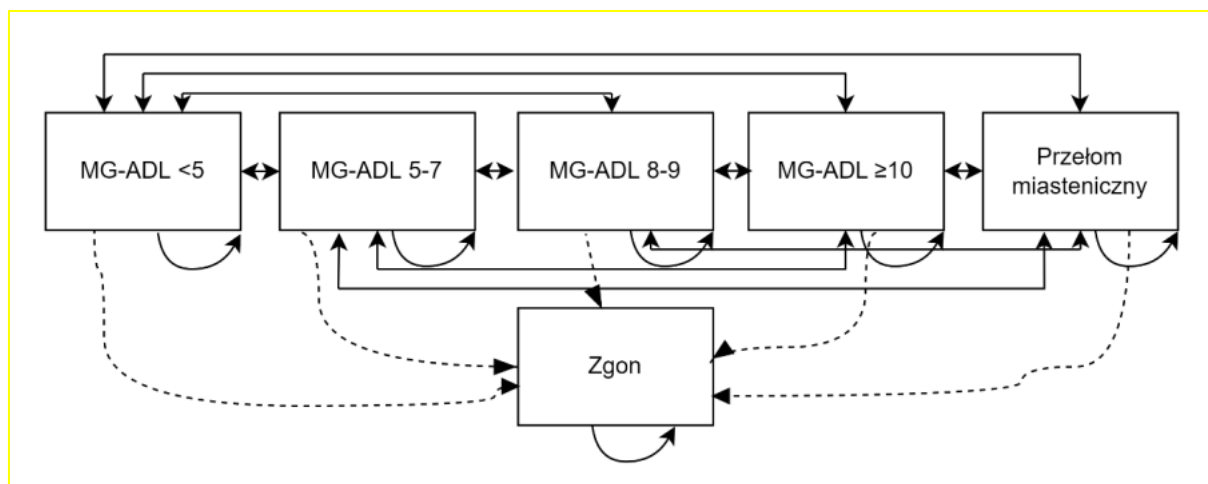
Horyzont czasowy

W AE przedstawiono wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego. Czas trwania cyklu wynosił 4 tygodnie.

Model analizy

Do analizy wykorzystano model zaimplementowany w MS Excel, dostosowany do warunków polskich.

Przejścia między stanami zdrowia oparte są na efektach zaobserwowanych podczas badań ADAPT i ADAPT+.



Rysunek 10. Struktura modelu ekonomicznego nadesłanego przez wnioskodawcę

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Zmiany MG-ADL od wartości wyjściowych do 4. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie w badaniach ADAPT i ADAPT+. wykorzystano do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramionach efgartigimodu alfa i terapii konwencjonalnej. Z badania ADAPT dostępne są dane dotyczące przebiegu miastenii dla terapii konwencjonalnej oraz dla terapii wnioskowanej. Z badania ADAPT+ dostępne są wyłącznie dane dla przebiegu choroby u chorych stosujących efgartigimod alfa.

Pacjent stosujący efgartigimod alfa w jednym cyklu dostaje 4 cotygodniowe wlewy, następnie pozostaje bez aktywnego leczenia przez 8 tygodni. W ramach wszystkich cykli pacjent otrzymuje terapię standardową. Możliwym jest, że pacjent będąc w stanie MG-ADL <5 nie jest leczony przez co najmniej 8 tygodni lub do czasu progresji do stanu MG-ADL ≥5.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] Prawdopodobieństwo
 zaostrzeń zaciągnięto z badania ADAPT.

Wskaźniki działań niepożądanych oraz śmiertelności przedstawiono w rozdziałach 2.3.1.6 oraz 2.3.1.7 AE wnioskodawcy. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wykorzystanych w modelu źródeł.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków;
- koszty monitorowania;
- koszty związane z postępowaniem w przypadku powikłań związanych z przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów;
- koszty związane z leczeniem ratunkowym,
- koszty związane z zarządzaniem zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

Koszt leków, tudzież jego dawkowanie, związany jest z masą ciała pacjentów. Przyjęto na podstawie danych pacjentów z badania ADAPT

[redacted] Dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących terapię IVIg (preparaty immunoglobuliny ludzkiej podawane dożylnie) wnioskodawca zaczerpnął z badania ADAPT [redacted]
 [redacted] Koszty stosowania SoC (GKS, AChEi, NSIST)

naliczane są w całym horyzoncie czasowym modelu [redacted] Pacjenci dodatkowo podzieleni zostali na dwie grupy: przyjmujący niską lub wysoką dawkę GKS. [redacted]

Koszty monitorowania pacjenta według stanów zdrowia oszacowano na podstawie badania MyRealWorld MG [redacted] W modelu wzięto pod uwagę koszty wizyty u fizjoterapeuty oraz wizyty u neurologa.

W modelu uwzględniono również koszty związane z powikłaniami związanymi z przewlekłym stosowaniem GKS. Dane kosztowe przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego literatury, w którym opisano dwa badania ze Szwecji i jedno z Wielkiej Brytanii.

Dane wejściowe

[redacted] oszacowano na podstawie procedur wymaganych przez każdy stan zdrowia i ich ilości.

[redacted] Koszty zdefiniowano w rozbiciu na składowe kosztów." Zalicza się do nich koszt plazmaferezy, immunoglobulin, GKS, hospitalizacji oraz dodatkowych wizyt specjalistycznych.

Koszty zdarzeń niepożądanych zaciągnięto z kosztów ponoszonych w ramach JGP.

Szczegółowy opis zawartych w analizie ekonomicznej kosztów przedstawiono w rozdziale 2.5 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu zaciągnięto z badania ADAPT, w którym wykonywano z udziałem pacjentów kwestionariusze EQ-5D-5L. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo wykorzystano dane z badania MyRealWorld MG [redacted]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania – w Programie Lekowym – wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej są zbliżone. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Efgartigimod alfa + SoC	SoC
Całkowity koszt różniący terapii [redacted] PLN]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Efgartigimod alfa + SoC	SoC
Koszt technologii / leków terapii [■ PLN]	■	■
Koszty pozostałe [■ PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [■ PLN]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [■ PLN/QALY]	■	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie efgartigimodu alfa jako terapia dodana do SoC jest ■ od stosowania wyłącznie terapii standardowej. Oszacowany ICUR dla porównania efgartigimodu alfa + SoC vs. SoC wyniósł ■. Wartość ta znajduje się ■ progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi ■. Oszacowana wartość progowa jest ■ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania Efgartigimodu alfa + SoC vs. SoC – brak aktywnego komparatora).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał 2 rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkową i wielokierunkową analizę. W niniejszej AWA wyniki analizy wrażliwości przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Wszystkie testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, scenariusze analizy wielokierunkowej oraz rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów w PSA przedstawiono w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3 AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono sześć wyników dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (3 podnoszące oraz 3 obniżające wynik ICUR uzyskany w ramach analizy podstawowej).

■ Pozostałe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.1.2 AE wnioskodawcy.

Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

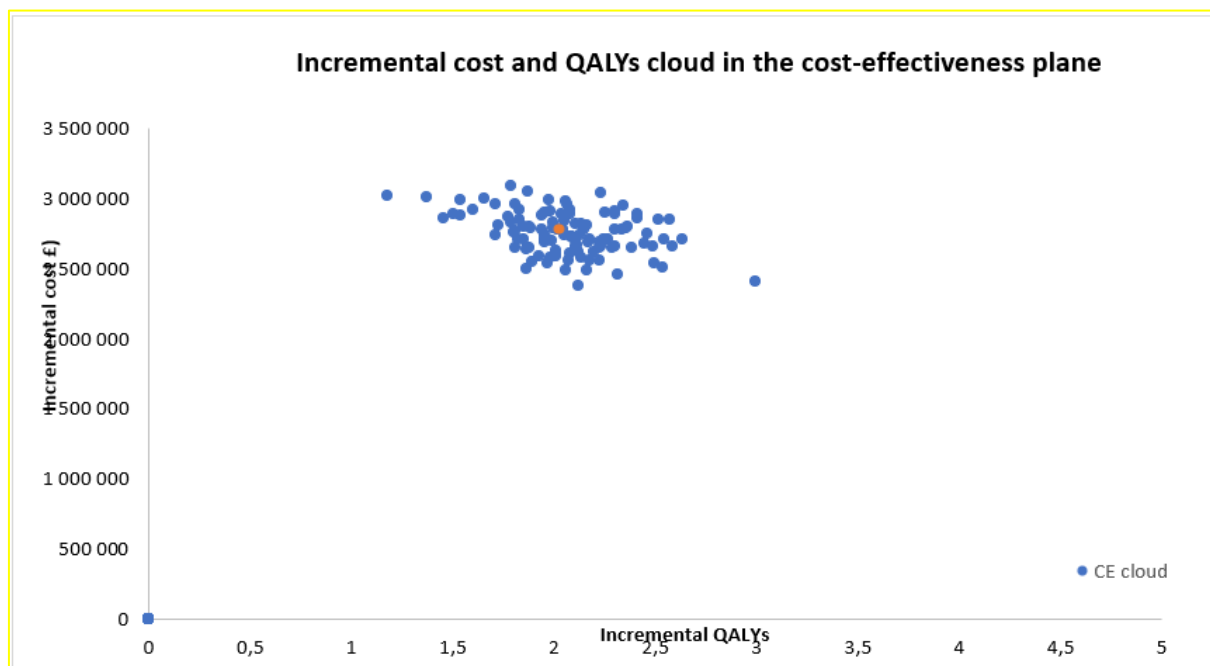
Wariant	Różnica kosztów [■ PLN]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [■ PLN/QALY]
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

¹ 175 926 PLN/QALY

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 11. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA – perspektywa NFZ

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi [Redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Przyjęto horyzont dożywotni
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową/jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną/ wielokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii efgartigimodem alfa + SoC uwzględniono SoC, stanowiące inhibitory acetylocholinoesterazy oraz immunosupresanty. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w miejsce wnioskowanego leku. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z ADAPT oraz ADAPT+, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in. [REDACTED]

[REDACTED]. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując na wynikach badania ADAPT, którego horyzont obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz przyjęto stałą [REDACTED]

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano ze statystyk publikowanych przez NFZ oraz Zarządzeń DSOZ Prezesa aktualnych na dzień złożenia wniosku.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen oraz zrównanie wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów.

Przeprowadzono wyszukiwanie badań obserwacyjnych pozwalające na wykonanie walidacji zewnętrznej modelu, w ramach którego nie zidentyfikowano żadnych badań.

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania AE wnioskodawcy z innymi analizami ekonomicznymi oceniającymi stosowanie efgartigimodu alfa w populacji pacjentów z uogólnioną postacią miastenii. Odnaleziono jedną analizę – Tice 2022, w której wykazano iż leczenie jest droższe od standardowej opieki medycznej i wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w ramach tej analizy ICUR nie mieści się w prognozie opłacalności USA.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie efgartigimodu alfa + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy (NFZ i wspólnej).

Oszacowany ICUR dla porównania efgartigimodu alfa + SoC vs. SoC wyniósł [REDACTED]. Wartość ta znajduje się [REDACTED] prognozie opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badań ADAPT oraz ADAPT+, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in. [REDACTED]

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania AA względem BSC – brak aktywnego komparatora).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało [REDACTED]

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując na wynikach badania ADAPT, którego horyzont obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz przyjęto stałą [REDACTED]

[REDACTED]

² 175 926 PLN/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Vyvgart (efgartigimod alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji z początkiem 2024 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.

Lek Vyvgart (efgartigimod alfa) obecnie nie jest refundowany w Polsce. Aktualnie, zgodnie z analizami wnioskodawcy, (w zależności od stanu pacjenta) aktualnie stosuje się plazmaferezę, immunoglobuliny oraz SoC (inhibitory acetylocholinoesterazy, immunosupresanty).

W scenariuszu nowym założono, że lek Vyvgart będzie refundowany jako dożywotnia terapia u chorych z miastenią. Lek miałby być refundowany w ramach Programu Lekowego. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Vyvgart.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach analizy wpływu na budżet, oszacowując liczebność populacji, w której oceniana technologia mogłaby być stosowana, wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące epidemiologii miastenii w Polsce [redacted]. Minimalne oraz maksymalne wartości liczebności oparto na szacunkach własnych wnioskodawcy [redacted].

Osobno wyliczono rozpowszechnienie miastenii oraz liczebność populacji, która mogłaby stosować wnioskowany lek oraz roczną zachorowalność na miastenię. Z całkowitej populacji dorosłych Polaków wyciągnięto odsetek rozpowszechnienia miastenii równy 22,7/100 000 (Sobieszczuk 2021) [redacted]. Następnie uwzględniono odsetek pacjentów z uogólnionym fenotypem miastenii oraz dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) [redacted]. Zmniejszono ową populację dodatkowo do populacji stosującej sterydy w skojarzeniu z immunosupresją [redacted] i objawami choroby pomimo tego leczenia [redacted].

Dodatkowo przyjęto redukujący odsetek przejęcia rynku przez Vyvgart [redacted].

Koszty

Dane kosztowe zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziale 2.5 AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Scenariusz istniejący [] PLN]		Scenariusz nowy [] PLN]		Wydatki inkrementalne [] PLN]	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt Vyvgart						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
Całkowite koszty różniące*						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

*koszty: Vyvgart, leczenia wspomagającego, administracji leczenia, zarządzania przełomem miastenicznym, zarządzania zaostrzeniami, rutynowej opieki, zarządzania zdarzeniami niepożądanymi, leczenia GKS w przypadku zdarzeń niepożądanych

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym w I roku oraz w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodny z Wytocznymi AOTMIT
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały przejęcia rynku przez lek Vyvgart zostały oparte o
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że efgartigimod alfa, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach Programu Lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Głównym ograniczeniem BIA był brak alternatywnych źródeł pozwalających na oszacowanie populacji docelowej.

7. Analiza racjonalizacyjna



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wraz z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów otrzymano uwagi do treści zaakceptowanego przez MZ Programu Lekowego, szczegóły przedstawiono poniżej.

Dr n. med. Małgorzata Bilińska odniosła się do treści Kryteriów kwalifikacji do PL w następujący sposób:

„Punkt 3. Jest w mojej ocenie niespójny i niejasny: „ Leczenie w programie obejmuje maksymalnie dwa cykle leczenia. (...). Pacjenci, u których potwierdzono skuteczność po dwóch cyklach leczenia kontynuację terapii prowadzi się po spełnieniu kryteriów kwalifikacji określonych w punkcie 2.” Rozumiem to następująco: po 2 cyklach leczenia należy ocenić skuteczność terapii- jeśli nie ma skuteczności (określona została w punkcie 4. Podpunkt 1. – to jest jasne- nie kontynuujemy leczenia. Jeśli jednak jest, to musimy ponownie zakwalifikować chorego do leczenia=pacjent musi ponownie spełnić kryteria określone w punkcie 2. Wydaje mi się jednak, że określenie: „Leczenie w programie obejmuje maksymalnie 2 cykle” może przysparzać lekarzom wątpliwości i ostatecznie prowadzić do ograniczania dostępu pacjentom do tej terapii. Istnieje bowiem grupa chorych, która z całą pewnością będzie wymagała większej niż dwa liczby cykli leczenia”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu miastennii o postaci uogólnionej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Vyvgart, efgartigimod alfa. Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną G-BA 2023, będącą rekomendacją pozytywną. Publikacja raportu NICE planowana jest na 18 października 2023 roku, SMC na 13 listopada natomiast raportu CADTH na listopad. AWMSG zrezygnowała z oceny ze względu na toczącą się ocenę NICE. Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie HAS lek Vyvgart dopuszczony jest do leczenia pacjentów w ramach wczesnego dostępu do leku.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Vyvgart (efgartigimod alfa)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023	G-BA wskazuje na wykazane dodatkowe korzyści płynące z wprowadzenia leku Vyvgart.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vyvgart jest finansowany w

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.07.2023 znak PLR.4500.464.2023.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 11.07.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiołka, kod GTIN: 0415017991288**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2023, znak OT.423.1.33.2023.3.KP, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.08.2023 pismem znak OT.423.1.33.2023.9 z dnia 18.08.2023.

Alternatywne technologie medyczne

Populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego obejmuje pacjentów po niepowodzeniu leczenia podwójną immunosupresją w tym wysokimi dawkami glikokortykosteroidów. Terapią alternatywną jest kontynuacja standardowej terapii.

Terapia standardowa: inhibitory acetylocholinoesterazy (bromek pirydostygminy), immunosupresja (m.in.: glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dla PK odsetek pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 10. tygodniu analizy, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu I (1 tydzień po czwartej infuzji).

Dla PK odsetek pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 20. tygodniu analizy, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu II (1 tydzień po czwartej infuzji).

Dla PK odsetek czasu, w którym pacjenci osiągnęli klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL od początku do 126. dnia analizy, wykazano IS różnicę na korzyść grupy EFG względem PLC. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+).

Dla PK odsetek pacjentów osiągających wczesną odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu I, wykazano IS na korzyść grupy EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pomiarów dokonywano w populacji pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+). Pacjentów z wczesną odpowiedzią w skali MG-ADL w cyklu I definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL przez ≥ 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja wystąpiła nie później niż w tygodniu 2.

W subpopulacji pacjentów AChR-Ab+, którzy uzyskali odpowiedź w skali MG-ADL, nie odnotowano istotnej statycznie różnicy zarówno w przypadku OR, jak i RD.

Dla PK odpowiedź w skali QMG u pacjentów AChR-Ab+, wykazano IS różnicę na korzyść EFG względem PLC, zarówno dla OR, jak i RD. Pacjentów z odpowiedzią w skali QMG definiowano jako tych z poprawą o ≥ 3 punkty całkowitego wyniku QMG przez ≥ 4 kolejne tygodnie, z pierwszą poprawą występującą w 4. tygodniu pierwszego cyklu

Dla PK mediana czasu od dnia 28. (1 tydzień po 4. infuzji w cyklu I) do braku klinicznie znaczącej poprawy, nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Pomiarów dokonywano w populacji z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR-Ab+). Czas kwalifikacji do ponownego leczenia zdefiniowano jako czas od oceny w 4. tygodniu do pierwszej wizyty z < 2 punktową redukcją całkowitego wyniku

w skali MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową i całkowitym wynikiem MG-ADL ≥ 5 punktów (przy czym objawy niezwiązane z okiem musiały stanowić $>50\%$ wyniku).

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 11. tygodnia, maksymalne zmniejszenie wyników nastąpiło po 1-2 tygodniach od ostatniego podania. Redukcja osiągnęła maksymalną średnią 5,7 punktu (redukcja 39% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5) w skali QMG, 4,4 punktu (redukcja o 55% w stosunku do wartości wyjściowej 8,0) w skali MG-ADL i 9,4 punktu (redukcja o 56% w stosunku do wartości wyjściowej 16,7) w skali MGC. Odpowiednie wartości placebo wynosiły -2,1 punktu (redukcja o 18% w stosunku do wartości wyjściowej 11,8; QMG), -2,9 punktu (redukcja o 36% w stosunku do wartości wyjściowej 8,0; MG-ADL) i -4,4 punktu (redukcja o 30% w stosunku do wartości wyjściowej 14,5; MGC).

Wykazano IS różnicę dla 3-punktowej zmiany wyniku w skali QMG po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy [różnica -2,39 (95% CI: -4,63; -0,13) $p=0,0394$] oraz dla MG-ADL w 4. i 5. tygodniu [odpowiednio -2,05

(95% CI: -3,95; -0,15) $p=0,0356$ oraz -2,08 (95% CI: -4,12; -0,04) $p=0,0459$]. Dla żadnego z wyników w skali MGC nie wykazano IS różnic

W zakresie zmiany wyników w skalach: MG-ADL, QMG i MGC od wartości wyjściowej do 10. tygodnia (podczas cyklu I), maksymalne zmniejszenie wyników u pacjentów leczonych EFG z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino nastąpiło w 4. tygodniu

Pacjenci w grupie EFG mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w skalach: MG ADL, QMG i MGC w cyklu I w porównaniu do grupy PLC, przy czym w skalach MG-ADL i MGC obserwowano IS różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 7. tygodnia, a w skali QMG – od 1. do 8. tygodnia

W badaniu ADAPT leczenie EFG spowodowało większe średnie zmniejszenie MGC (złożona miara obejmująca zarówno wyniki zgłaszane przez lekarza, jak i pacjenta) w porównaniu z PLC. Średnia (SE) redukcja wyniku MGC w 4. tygodniu wynosiła -8,913 (0,974) dla pacjentów leczonych EFG z dodatnim przeciwciałem anty-AChR podczas cyklu 1 w porównaniu z -2,871 (1,007) w przypadku grupy PLC (95% CI, -8,181 do -3,904; $p<.0001$).

W badaniu ADAPT Odnotowano 14 hospitalizacji (4 EFG; 10 PLC) podczas badania. Wśród nich 4 hospitalizacji były związane z MG (1 EFG; 3 PLC). Pacjenci z grupy EFG mieli o 50% niższy wskaźnik hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (11,4 vs. 28,3 na 100 pacjento-lat) i 67% niższy wskaźnik hospitalizacji związanych z MG (2,8 vs. 8,5 na 100 pacjento-lat) niż u pacjentów otrzymujących PLC. Podczas 26-tygodniowej obserwacji mniej pacjentów leczonych EFG doświadczyło zaostrzeń: 21% (18/84) vs. 44% (36/81) z grupy PLC ($p=0,0016$). Wśród osób, u których wystąpiły zaostrzenia, średnie pogorszenie w zakresie QMG wynosiło 5,2 (zakres: 3 do 12) w grupie EFG i 5,6 (zakres: 3 do 15) w grupie PLC. Wyniki zaobserwowano wśród pacjentów z dodatnim receptorem acetylocholino były zgodne z powyższymi.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ADAPT+ obserwowano podobne częstości najczęstszych działań niepożądanych (AE) w ramionach EFG-EFG i PBO-EFG: ból głowy (15,1%/30,3%), zapalenie nosogardzieli (8,2%/13,6%) i biegunka (6,8%/10,6%). AE były głównie łagodne lub umiarkowane. Doszło do pięciu zgonów (ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc/wstrząs septyczny COVID-19, bakteryjne zapalenie płuc/przełom MG, złośliwy nowotwór płuc i nieznanne [wiele sercowo-naczyniowych czynników ryzyka zidentyfikowanych podczas autopsji]); żaden nie został uznany przez badacza za związany z EFG.

Spośród 167 pacjentów z ADAPT, 151 (90%) przeszło do ADAPT+, a 145 otrzymało ≥ 1 cykl od stycznia 2022 roku. W ciągu 217,55 pacjento-lat obserwacji (średni czas trwania na pacjenta, 548 dni), częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie zwiększała się wraz z kolejnymi cyklami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie efgartigimodu alfa + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy (NFZ i wspólnej).

Oszacowany ICUR dla porównania efgartigimodu alfa + SoC vs. SoC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

³ 175 926 PLN/QALY

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania AA względem BSC – brak aktywnego komparatora).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując na wynikach badania ADAPT, którego horyzont obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz przyjęto stałą

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Lek Vyvgart (efgartigimod alfa) obecnie nie jest refundowany w Polsce. Aktualnie, zgodnie z analizami wnioskodawcy, (w zależności od stanu pacjenta) aktualnie stosuje się plazmoferezę, immunoglobuliny oraz SoC (inhibitory acetylocholinoesterazy, immunosupresanty). W scenariuszu nowym założono, że lek Vyvgart będzie refundowany jako dożywnia terapia u chorych z miastenią. Lek miałby być refundowany w ramach Programu Lekowego. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Vyvgart.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym w I roku oraz w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy jest oparcie szacunków populacji docelowej wyłącznie. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu na budżet alternatywnych założeń i danych wejściowych do modelu. Dodatkowo populację określoną we wniosku ograniczono o odsetek przejęcia rynku co zdaniem analityków Agencji nie zostało dostatecznie uzasadnione przez wnioskodawcę. W szczególności trzeba mieć na uwadze fakt istnienia w omawianej populacji niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, ponieważ zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, w tej populacji stosuje się wyłącznie terapię konwencjonalną.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Małgorzata Bilińska odniosła się do treści Kryteriów kwalifikacji do PL w następujący sposób:

„Punkt 3. Jest w mojej ocenie niespójny i niejasny: „ Leczenie w programie obejmuje maksymalnie dwa cykle leczenia. (...). Pacjenci, u których potwierdzono skuteczność po dwóch cyklach leczenia kontynuację terapii prowadzi się po spełnieniu kryteriów kwalifikacji określonych w punkcie 2.” Rozumiem to następująco: po 2 cyklach leczenia należy ocenić skuteczność terapii- jeśli nie ma skuteczności (określona została w punkcie 4. Podpunkt 1. – to jest jasne- nie kontynuujemy leczenia. Jeśli jednak jest, to musimy ponownie zakwalifikować chorego do leczenia=pacjent musi ponownie spełnić kryteria określone w punkcie 2. Wydaje mi się jednak, że określenie: „Leczenie w programie obejmuje maksymalnie 2 cykle” może przysparzać lekarzom wątpliwości i ostatecznie prowadzić do ograniczania dostępu pacjentom do tej terapii. Istnieje bowiem grupa chorych, która z całą pewnością będzie wymagała większej niż dwa liczby cykli leczenia”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną G-BA 2023, będącą rekomendacją pozytywną. Publikacja raportu NICE planowana jest na 18 października 2023 roku, SMC na 13 listopada natomiast raportu CADTH na listopad

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- De Bleecker 2022 S. Dewilde, CZ. Qi, G. Phillips, Association Between Myasthenia Gravis–Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities, *Adv Ther* (2023) 40:1818–1829 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02437-w>
- Dewilde 2023 C. Qi, S. Dewilde, D. Gelinias, Hospitalization and exacerbation estimates of efgartigimod vs. conventional therapy in generalized myasthenia gravis patients: a posthoc analysis of the phase 3 ADAPT study;
- Genge 2023 A. Genge, M. Pasnoor, V. Bril, Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: concluding analyses from ADAPT+, doi: 10.1017/cjn.2023.147
- Howard 2019 Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichs P, Verschuuren K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschuuren JJGM; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673
- Howard 2020 Howard J., Bril V., Mantegazza R., Beydoun S., De Rivera Garrido F.J., Piehl F., Rosa Rottoli M., Van Damme P., Vu T., Ulrichs P., Guglietta A., Beauchamp J., De Haard H., Verschuuren J.; Additional analyses of the phase 2 efgartigimod study in myasthenia gravis; *Neurology* 2020 94:15 Supplement
- Howard 2021 Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):e5.
- Howard 2022 James Howard, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Jan De Bleecker, Hiroyuki Murai, Andreas Meisel, Said Beydoun, Mamatha Pasnoor, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Caroline T'joen, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza; Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study; *Neurology*, May 03, 2022; 98 (18 Supplement)
- Pasnoor 2023 M. Pasnoor, V. Bril, C.Y. Karam, Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Concluding Analyses from the ADAPT+ Study, The 75th AAN Annual Meeting;
- Saccà 2023 F. Saccà, C. Barnett, T. Vu, Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT), *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):2096-2105. doi: 10.1007/s00415-022-11517-w. Epub 2023 Jan 4.
- Saccà 2023a F. Saccà, C. Pane, P.E. Espinosa, Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis, *Eur J Neurol*. 2023;00:1–14, DOI: 10.1111/ene.15872
- Song 2022 Song Z, Zhang J, Meng J, Jiang G, Yan Z, Yang Y, Chen Z, You W, Wang Z, Chen G. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 18;12:790834
- Qi 2022 C. Qi, S. Dewilde, D. Gelinias, Hospitalization and exacerbation estimates of efgartigimod vs. conventional therapy in generalized myasthenia gravis patients: a posthoc analysis of the phase 3 ADAPT study

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- GNS 2016 Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016 Aug;263(8):1473-94. Doi: 10.1007/s00415-016-8045-z. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886206; PMCID: PMC4971048.
- MGFA 2021 Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.

TABN 2015 Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15(3):199-206. doi: 10.1136/practneurol-2015-001126. PMID: 25977271.

G-BA 2023 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Pozostałe publikacje

ChPLVyvgart Charakterystyka Produktu Leczniczego X (mm.rrrr)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf

Ara 2010 Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

Howard 2021 Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):954. PMID: 29066163

Sobieszczuk 2021 Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 2021 Feb 19:1-8. doi: 10.1159/000512973. Epub ahead of print. PMID: 33611318

Kostera-Pruszczyk 2013 Kostera-Pruszczyk A; Postępowanie terapeutyczne w miastonii. *Pol. Przegl. Neurol* 2013;9(1):11-15.

Stelmasiak-Kozłowska 2016 Stelmasiak-Kozłowska K, Majewski M, Mikus A, Wojtan M, Waszczuk A, Waszczuk M; Miastenia gravis i nabyte zespoły miasteniczne – diagnostyka różnicowe, możliwości terapeutyczne. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Choroby*; Poznań 2016

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miastenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miastenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miastenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vyvgart stosowanego w leczeniu miastenii, [REDACTED], Warszawa 2023;
- Zał. 5. Zaakceptowany przez MZ Program Lekowy: „LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)”