



# Vyvgart<sup>®</sup> (efgartigimod alfa) w leczeniu miastonii

Analiza ekonomiczna

Warszawa, marzec 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Medison Pharma Sp. z o.o  
ul. Puławska 2/budynek C  
02-566 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

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

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>7</b>
1.1 Cel analizy .....	7
1.2 Komparatory .....	7
1.3 Populacja .....	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	8
1.5 Perspektywa .....	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	8
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka .....	9
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	9
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>10</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	10
2.2 Opis modelu .....	10
2.2.1 Stany zdrowia .....	10
2.2.2 Uzasadnienie wybranego modelu zgodnie z kliniczną ścieżką opieki .....	11
2.3 Parametry kliniczne .....	11
2.3.1 Skuteczność leczenia .....	11
2.4 Użyteczności .....	22
2.4.1 Wartości użyteczności populacji ogólnej .....	22
2.4.2 Wartości użyteczności stanu zdrowia .....	22
2.4.3 Dekrement użyteczności .....	24
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	26
2.5.1 Koszt nabycia i podania leku .....	26
2.5.2 Przerwanie leczenia z nieplanowanych przyczyn .....	31
2.5.3 Koszt redukcji użycia kortykosteroidów .....	32
2.5.4 Koszt monitorowania pacjenta według stanu zdrowia .....	33
2.5.5 Koszt związany z powikłaniami związanymi z przewlekłym zastosowaniem kortykosteroidów .....	34
2.5.6 Koszt leczenia ratunkowego .....	35
2.5.7 Koszt związany ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia .....	39
2.6 Zestawienie parametrów .....	40
2.7 Zakres analizy wrażliwości .....	40
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	40
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	46
2.8 Walidacja modelu .....	46

2.8.1	Walidacja wewnętrzna.....	46
2.8.2	Walidacja zewnętrzna .....	47
2.8.3	Walidacja konwergencji .....	47
<b>3</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>48</b>
3.1	Efgartigimod alfa vs terapia standardowa.....	48
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej.....	48
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	49
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	75
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>80</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności .....</b>		<b>81</b>
Metodyka przeglądu.....		81
Wyniki przeglądu .....		81
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>		<b>84</b>
Metodyka przeglądu.....		84
Wyniki przeglądu .....		85
Omówienie włączonych badań i wnioski .....		87
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów.....</b>		<b>89</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel .....</b>		<b>92</b>
<b>Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego .....</b>		<b>94</b>
Cel i zakres badania.....		94
Metodyka .....		94
Wyniki (Ekspert I).....		94
Wyniki (Ekspert II).....		99
Wyniki (Ekspert III) .....		105
Wyniki (Ekspert IV).....		110
Wyniki (Dodatkowy ekspert).....		116
Wyniki dodatkowej ankiety telefonicznej .....		116
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych .....		117
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>118</b>
<b>Spis tabel.....</b>		<b>119</b>
<b>Bibliografia.....</b>		<b>122</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

AChEi	inhibitor acetylocholinesterazy (ang. <i>acetylcholinesterase inhibitor</i> )
AChR	receptor acetylocholino (ang. <i>acetylcholine receptor</i> )
AChR-Ab+	obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CFR	klinicznie istotna poprawa (ang. <i>clinically meaningful improvement</i> )
CS	kortykosteroidy (ang. <i>corticosteroids</i> )
EEPRU	<i>the Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions</i>
gMG	uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i> )
HCRU	wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. <i>healthcare resource use</i> )
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICU	oddział intensywnej terapii (ang. <i>intensive care unit</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i> )
IVIG	immunoglobuliny dożylne (ang. <i>intravenous immunoglobulins</i> )
LY	lata życia (ang. <i>life years</i> )
MG	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i> )
MG-ADL	Miastenia Gravis - Aktywności Życia Codziennego (ang. <i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i> )
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intent-to-treat</i> )
n. d.	nie dotyczy
NSIST	niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. <i>nonsteroidal immunosuppressants</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
PV	bieżąca wartość (ang. <i>present value</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
■	■
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SLR	systematyczny przegląd literatury (ang. <i>systematic literature review</i> )
SoC	standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i> )

ToT

| czas leczenia (ang. *time on treatment*)

# Streszczenie

## Cel

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

## Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Vyvgart® w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: [REDAKTOWANE]. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. [REDAKTOWANE]

Porównano koszty i konsekwencje leczenia lekiem Vyvgart® w połączeniu ze standardową opieką (SoC) z kosztami i konsekwencjami objęcia pacjentów jedynie standardową opieką. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności efgartigimodu alfa stosowanego w skojarzeniu ze standardową opieką, w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano model Markowa, w którym wyróżniono sześć stanów zdrowia: MG-ADL <5, MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL ≥10, przełom miasteniczny i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z nabyciem i podaniem leków, monitorowaniem choroby, zaostrzeniami, przewlekłymi powikłaniami związanymi z zastosowaniem kortykosteroidów, przełomami miastenicznymi i zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

## Wyniki

[REDAKTOWANE]

## Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że wynik ICUR dla terapii efgartigimodem alfa w połączeniu ze SoC stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Vyvgart® (efgartigimod alfa) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Vyvgart®:

- 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (fiolka zawiera 400 mg efgartigimodu alfa).

## 1.2 Komparatory

W analizie oceniono efektywność kosztów efgartigimodu alfa stosowanego jako terapia dodana do standardowej opieki w porównaniu do standardowej opieki. Wybór komparatora dla efgartigimodu alfa wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Vyvgart]. Definicje standardowej opieki ustalono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych (patrz rozdział 2.5.1.3).

## 1.3 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem populacja zawarta w CEA obejmuje dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (gMG, ang. *generalized myasthenia gravis*) z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym. Charakterystyka grupy pacjentów w momencie włączenia do modelu jest oparta na wyjściowej charakterystyce populacji AChR-Ab+ (n = 129) w badaniu ADAPT i obejmuje pacjentów z wynikiem MG-ADL  $\geq 5$ , z co najmniej 50% objawów niezwiązanych z oczami pomimo otrzymywania konwencjonalnego leczenia [argenx].

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet). Charakterystykę pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.**

Cecha	Dane wejściowe modelu
Początkowy wiek [lata]	46,93
Odsetek kobiet [%]	66,67
Masa ciała [kg]	80,57
MG-ADL <5 [%]	0,00
MG-ADL 5-7 [%]	26,36



Cecha	Dane wejściowe modelu
MG-ADL 8-9 [%]	41,86
MG-ADL ≥10 [%]	31,78

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

## 1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to odpowiednia skala czasowa, biorąc pod uwagę, że gMG jest chorobą trwającą całe życie pacjenta. Czas trwania cyklu (4 tygodnie) został dobrany tak, aby odpowiadał czasowi trwania cykli leczenia stosowanych w badaniu ADAPT, będącym kluczowym źródłem danych dla modelu.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t = 0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  (np.  $r = 5\%$ ) przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Vyvgart®, 20 mg/ml x 1 fiołka po 20 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku, produkt leczniczy Vyvgart® nie jest obecnie refundowany.

Analiza kliniczna wykazała wyższość efgartigimodu alfa (Vyvgart®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja efgartigimodu alfa w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Vyvgart® (efgartigimod alfa) refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii (gMG, ang. *generalized myasthenia gravis*) z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do nowej grupy limitowej.

[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]

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Vyvgart®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 175 926 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych.

Model farmakoekonomiczny jest symulacją modelu Markowa de-novo, która wykorzystuje podejście efektywności kosztowej do porównania kosztów i korzyści wynikających z terapii opartej na efgartigimodzie alfa w połączeniu ze SoC w porównaniu z konwencjonalną terapią. Model został opracowany w celu ukazania korzyści wynikających z leczenia efgartigimodem alfa pacjentów chorujących na uogólnioną postać miastenii. Model Markowa de-novo obejmuje 6 stanów zdrowia: MG-ADL <5, MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9, MG-ADL ≥10, przełom miasteniczny lub śmierć.

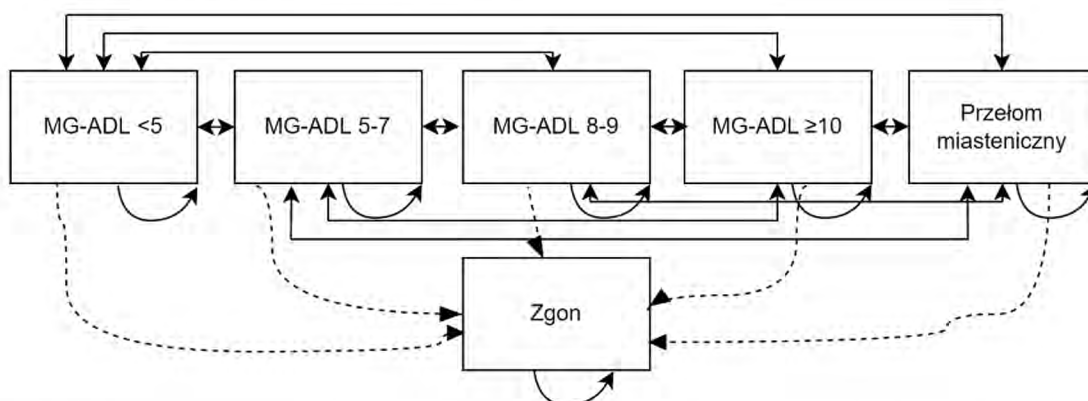
Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badań ADAPT i ADAPT+ (badania bezpośrednio porównujące efgartigimod alfa z terapią konwencjonalną) oraz opinie ekspertów klinicznych. Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie ADAPT (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L). Dane EQ-5D-5L były kompletowane w odstępach jednotygodniowych, jeśli pacjenci byli w trakcie leczenia oraz w odstępach dwutygodniowych, jeśli pacjenci byli w trakcie przerwy od leczenia. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ.

### 2.2 Opis modelu

#### 2.2.1 Stany zdrowia

Jak wspomniano powyżej, zastosowano model Markowa obejmujący 6 stanów zdrowia (Rys. 1). W każdym ze stanów zdrowia, poza śmiercią, model uwzględnia ostre zdarzenia (związane bezpośrednio z gMG i związane z leczeniem) oraz niekorzystny wpływ przewlekłego stosowania kortykosteroidów na śmiertelność, jakość życia i koszty. Model uwzględnia również tymczasowe i stałe przerwy w leczeniu, aby lepiej odzwierciedlać postępowanie z pacjentami w praktyce klinicznej. Uwzględniony w modelu podział pacjentów na poszczególne stany zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL ≥10 jest oparty na podstawie odsetków pacjentów z AChR-Ab+ w każdej z tych kategorii na początku badania ADAPT. Przejścia pomiędzy stanami zdrowia opierają się na efektach zaobserwowanych podczas cykli leczenia w badaniach ADAPT i ADAPT+ [ADAPT; ADAPT+]. Szczegółowe informacje dotyczące prawdopodobieństw przejścia wykorzystanych w modelu przedstawiono w rozdziale 2.3.1.3.

Rys. 1. Struktura modelu Markowa



## 2.2.2 Uzasadnienie wybranego modelu zgodnie z kliniczną ścieżką opieki

Model uwzględnia wysoce zmienny charakter gMG, w tym różnych objawów i szybkiego przejścia między stanami zdrowia, zaostrzeń choroby lub przełomu miastenicznego.

Stany zdrowia w modelu zostały zdefiniowane na podstawie wyniku MG-ADL z dwóch powodów:

- był to główny punkt końcowy w badaniu ADAPT, pozwalający na sprawne wykorzystanie danych badania RCT w modelu;
- stany zdrowia oparte na MG-ADL są zgodne z kryteriami włączenia do badania, wymagającymi od pacjentów uzyskania wyniku MG-ADL  $\geq 5$ .

Alternatywną opcją definiowania stanów zdrowia jest klasa MGFA, ponieważ również jest to system klasyfikacji dla MG. Jednak skala MGFA nie została wykorzystana do zdefiniowania stanów zdrowia w tym modelu, ponieważ dane MGFA nie były gromadzone w całym badaniu ADAPT (klasa MGFA była oceniana tylko podczas skriningu), co oznacza, że nie było wystarczających informacji na temat przejść między klasami MGFA w okresie leczenia. Ponadto analiza danych MGFA i MG-ADL podczas badań przesiewowych w ADAPT nie wykazała wystarczająco silnej korelacji, która mogłaby wesprzeć mapowanie między tymi dwoma pomiarami (tj. przekształcenie wyników MG-ADL w klasy MGFA).

## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Skuteczność leczenia

Efektywność leczenia jest wyrażana poprzez zmiany w punktacji kwestionariusza MG-ADL. Niższy wynik MG-ADL wiąże się również z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia przełomów miastenicznych (tj. prawdopodobieństwo wystąpienia kryzysu jest wyższe w stanach zdrowia z większą aktywnością choroby). Wynika z tego, że zmiany w punktacji MG-ADL wpływają także na prawdopodobieństwo przejścia do stanu przełomu miastenicznego. W analizie uwzględniono wpływ leczenia na częstość zaostrzeń MG.

Zmiany MG-ADL od wartości wyjściowych do 4. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie w badaniach ADAPT i ADAPT+ (NCT03770403) wykorzystano do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramionach efgartigimodu alfa i terapii konwencjonalnej. Badanie ADAPT dostarcza danych do porównania efgartigimodu alfa jako dodatku do konwencjonalnej terapii z placebo (sama terapia konwencjonalna). Stosowanie placebo (ADAPT) pozwala na ukształtowanie terapii konwencjonalnej – pacjenci z obu ramion w badaniu ADAPT byli leczeni terapią konwencjonalną, z jedyną różnicą polegającą na dodaniu efgartigimodu alfa lub placebo do każdego ramienia leczenia. Dane dotyczące działania efgartigimodu alfa są również dostępne w badaniu ADAPT+, ale nie ma danych dotyczących samego ramienia terapii konwencjonalnej z tego badania, ponieważ wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali placebo w ramach ADAPT i przeszli do ADAPT+, podjęli leczenie efgartigimodem alfa w połączeniu ze standardowym leczeniem.

Aby w pełni dostosować się do zatwierdzonego wskazania dla efgartigimodu alfa, do określenia jego skuteczności w modelu wykorzystano tylko pacjentów z AChR-Ab+. Ponadto w badaniu ADAPT pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na dwa kolejne cykle, nie byli włączani do populacji wykorzystywanej do oceny skuteczności efgartigimodu alfa. Jest to również zgodne z zasadą zatrzymania zaimplementowaną w modelu (patrz rozdział 2.3.1.3.2), zgodnie z którą odsetek kohorty efgartigimodu alfa, która nie reaguje na efgartigimod alfa w ciągu dwóch cykli, przerywa leczenie i przechodzi do grupy terapii konwencjonalnej.

### **2.3.1.1 Definicja punktów czasowych w badaniach ADAPT i ADAPT+ wykorzystanych do określenia prawdopodobieństw przejścia w ramionach efgartigimodu alfa i terapii konwencjonalnej**

Zakłada się, że kohorta efgartigimodu alfa otrzymuje cykl leczenia (4 cotygodniowe wlewy) i pozostaje bez leczenia przez 8 tygodni, co stanowi średni czas trwania przerwy w leczeniu w badaniu ADAPT. Jedynym wyjątkiem jest kohorta w stanie zdrowia MG-ADL <5, co do której zakłada się, że nie jest leczona przez minimum 8 tygodni lub do czasu progresji do stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL ≥10 (tj. według kryteriów kwalifikacji do leczenia pacjenci nie otrzymaliby leczenia dopóki nie uzyskają wyniku MG-ADL ≥5). Zakłada się, że w okresie bez leczenia kohorta efgartigimodu alfa jest leczona wyłącznie terapią konwencjonalną, zgodnie z założeniami badania ADAPT.

Aby uzyskać prawdopodobieństwa przejścia, które odpowiednio opisują efekt obserwowany podczas okresu leczenia efgartigimodem alfa (tj. gdy pacjenci otrzymują 4 cotygodniowe wlewy) i okresu poza leczeniem, każdy cykl leczenia w ramach ADAPT i ADAPT+ był rozpatrywany oddzielnie. Zmiany na poziomie pacjenta w wynikach MG-ADL od wartości początkowej do 4. tygodnia każdego cyklu leczenia w ADAPT i ADAPT+ wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia podczas okresów leczenia. Zmiany MG-ADL od 4. tygodnia każdego cyklu leczenia w ADAPT, a następnie co 4 tygodnie zostały wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa przejścia w okresie bez leczenia. Odzwierciedlając średnią 8-tygodniową przerwę w leczeniu w ADAPT, model obejmował dwa 4-tygodniowe cykle bez leczenia dla kohort w stanach zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL ≥10. Ponieważ kolejny cykl leczenia w ADAPT nie został rozpoczęty, chyba że wynik MG-ADL wynosił ≥5, liczba cykli modelowych bez leczenia w stanie zdrowia MG-ADL <5 była

nieokreślona (tj. leczenie efgartigimodem rozpoczęto ponownie dopiero po przejściu do jednego ze stanów zdrowia z MG-ADL  $\geq 5$ ).

Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych każdego cyklu leczenia w badaniach ADAPT i ADAPT+ były rozważane niezależnie od chronologicznego czasu włączenia do badania ze względu na wyzwania stawiane przez innowacyjny projekt badania, który umożliwił dawkowanie efgartigimodu alfa w wysoce zindywidualizowany sposób. W każdym cyklu leczenia pacjenci w ramach ADAPT i ADAPT+ otrzymywali 4 cotygodniowe wlewy efgartigimodu alfa lub placebo. W badaniu ADAPT pacjentom pozwolono następnie rozpocząć kolejny cykl leczenia po 8. tygodniu od rozpoczęcia poprzedniego cyklu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów ponownego leczenia. Pacjenci nie kwalifikowali się do ponownego leczenia, dopóki całkowity wynik MG-ADL nie wyniósł  $\geq 5$  punktów, przy czym  $>50\%$  całkowitego wyniku musiało być przypisane objawom niezwiązanym z oczami. Utrata CMI (tj. utrata  $\geq 2$  punktów poprawy w porównaniu z początkiem cyklu) może również kwalifikować pacjenta do ponownego leczenia. Zatem ze względu na zindywidualizowany charakter kryteriów ponownego leczenia, czas trwania tego okresu bez leczenia różni się w zależności od pacjenta. Stanowiło to wyzwanie w modelowaniu, ponieważ po ósmym tygodniu od rozpoczęcia badania kohorta efgartigimodu alfa obejmowała mieszankę pacjentów w stanach leczenia i poza nim. Jeśli okresy stosowane do oszacowania efektu leczenia byłyby oparte wyłącznie na odległości każdego punktu czasowego od wartości wyjściowej, wpływ leczenia na prawdopodobieństwa przejścia byłby niemożliwy do określenia po pierwszych 8 tygodniach ze względu na mieszany charakter kohorty po tym punkcie czasowym.

W przeciwieństwie do tego, nie ma potrzeby określania efektu leczenia w kontekście ramienia placebo, ponieważ konwencjonalna terapia jest podawana w sposób ciągły w czasie, a tylko placebo jest podawane z przerwami. W związku z tym możliwe jest wykorzystanie konwencjonalnych danych terapeutycznych z ADAPT opartych na odległości czasowej od wartości wyjściowej i pominięcie odpowiednich cykli leczenia. W rzeczywistości, nawet jeśli kohorta obejmuje mieszaninę pacjentów leczonych i nieleczonych po 8. tygodniu, nie ma to wpływu na efektywność terapii konwencjonalnej. Badanie ADAPT wykorzystano w celu dostarczenia informacji do matrycy przejścia dla ramienia terapii konwencjonalnej, gdyż w badaniu ADAPT+ nie było ramienia kontrolnego.

### **2.3.1.2 Łączenie danych dotyczących cyklu leczenia i rekonstrukcja obserwacji ADAPT+ w celu określenia prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu efgartigimodu alfa**

Pacjentom włączonym do ADAPT zezwolono na przejście do ADAPT+ (NCT03770403) i otrzymanie dodatkowych cykli leczenia efgartigimodem alfa. Analiza zmiany wyniku MG-ADL między początkiem a 4. tygodniem każdego cyklu leczenia w ADAPT+ wykazała, że zmiana od początku cyklu do 4. tygodnia każdego cyklu jest stała w czasie. Zatem dane sugerują, że w każdym kolejnym cyklu efekt leczenia jest podobny do efektu leczenia w poprzednim cyklu. Umożliwiło to modelowi uznanie cykli leczenia ADAPT+ za kolejne po tych w ADAPT, co oznaczało, że liczbę cykli leczenia można było liczyć progresywnie od wartości początkowej w ADAPT do daty zakończenia badania ADAPT+. Ponadto dane mogą być gromadzone dla pacjentów w tym samym cyklu leczenia, niezależnie od tego, w którym

badaniu uczestniczyli (np. pacjent, który rozpoczął 2 cykl leczenia w czasie trwania ADAPT, byłby w tej samej kohorcie modelu, co pacjent, który rozpoczął 2 cykl w ADAPT+ ).

Główna przeszkoda napotykana przy łączeniu danych dotyczących cyklu leczenia w dwóch badaniach jest związana z terminem wizyt pacjentów. W ADAPT+ wizyty w każdym cyklu leczenia odbywały się co tydzień tylko do 3. tygodnia, a następnie co miesiąc. Natomiast w badaniu ADAPT wizyty dla każdego cyklu leczenia odbywały się co tydzień do 8. tygodnia, a następnie co dwa tygodnie. To generuje dwa problemy:

1. W badaniu ADAPT+ obserwacje nie są zgodne z tym samym 4-tygodniowym wzorcem obserwowanym w ADAPT, ponieważ po 3 tygodniach kolejne wizyty są przeprowadzane w nierównych punktach czasowych (3., 7., 11. tydzień itd.). Stanowi to wyzwanie zarówno z powodu wynikającej z tego niezgodności z obserwacjami w badaniu ADAPT, które są prowadzone w parzystych punktach czasowych (4., 8., 12. tydzień itd.), jak i z powodu wynikającej z tego niezgodności z 4-tygodniowymi cyklami przyjętymi w modelu Markowa.
2. Ostatni wlew efgartigimodu alfa podaje się pod koniec 3. tygodnia każdego cyklu leczenia. Dlatego wizyta w 4. tygodniu każdego cyklu leczenia pozwala na uzyskanie pełnego efektu leczenia efgartigimodem alfa. W badaniu ADAPT jest to wykazane przez średni wynik MG-ADL w 4. tygodniu, będący najniższym w każdym cyklu leczenia, co czyni 4. tydzień punktem czasowym maksymalnej poprawy. Brak 4-tygodniowej wizyty w badaniu ADAPT+ jest zatem głównym ograniczeniem możliwości pełnego uchwycenia działania efgartigimodu alfa.

Aby przezwyciężyć te problemy, 4. tydzień badania ADAPT+ został odwzorowany w oparciu o różnicę między 4. a 3. tygodniem obserwowanym w badaniu ADAPT. Wyniki MG-ADL w 4. tygodniu pierwszego cyklu leczenia w ADAPT zostały poddane regresji względem wyników MG-ADL w 3. tygodniu przy użyciu modelu regresji liniowej. Do identyfikacji najlepszych estymatorów metody najmniejszych kwadratów współczynników regresji zastosowano technikę walidacji krzyżowej. Współczynniki zostały następnie wykorzystane do oszacowania wartości z 4. tygodnia każdego cyklu leczenia w ADAPT+.

Opisane powyżej podejście pozwala na połączenie obserwacji z badań ADAPT i ADAPT+ do 4. tygodnia każdego cyklu leczenia. Maksymalna liczba cykli leczenia uzyskana w wyniku połączenia obu badań wynosi 13. Jednak ze względu na małą liczbę pacjentów, tylko pierwszych 8 cykli od wartości wyjściowej ADAPT wykorzystano w modelu.

### **2.3.1.3 Prawdopodobieństwo przejścia**

Prawdopodobieństwo wejścia w określony stan zdrowia podczas każdego cyklu modelu Markowa opiera się na liczbie pacjentów, którzy w badaniach ADAPT i ADAPT+ przemieszczali się między stanami zdrowia w określonych z góry okresach. Liczba pacjentów w każdym stanie zdrowia na początku i na końcu okresu jest wykorzystywana do oszacowania macierzy prawdopodobieństw przejścia, które są następnie stosowane w horyzoncie czasowym analizy w ramionach efgartigimodu alfa i terapii konwencjonalnej. Poniższe akapity opisują szczegółowo, w jaki sposób macierze przejść są obliczane i stosowane w modelu.

### 2.3.1.3.1 Efgartigimod alfa

Oddzielne prawdopodobieństwa przejścia są szacowane dla okresów leczenia i poza nim, na podstawie danych dotyczących efgartigimodu alfa z badań ADAPT i ADAPT+. Kohorta wchodzi do symulacji i otrzymuje pierwszy cykl leczenia (tj. 4 cotygodniowe infuzje). Po pierwszym cyklu leczenia kohorta zlokalizowana w stanach zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL  $\geq 10$  pozostaje poza leczeniem przez 2 cykle w modelu (tj. 8 tygodni), a przejścia między stanami zdrowia opierają się na prawdopodobieństwach oszacowanych w okresie bez leczenia pierwszego cyklu w badaniu ADAPT. Kohorta zlokalizowana w stanie zdrowia MG-ADL  $< 5$  pod koniec pierwszego cyklu modelowego pozostaje w tym stanie zdrowia przez minimum 8 tygodni lub do pogorszenia się MG-ADL do punktacji 5-7, 8-9 lub  $\geq 10$ . W badaniach ADAPT i ADAPT+ pacjenci nie otrzymywali kolejnego cyklu leczenia efgartigimodem alfa, dopóki pozostawali w stanie zdrowia MG-ADL  $< 5$ . Prawdopodobieństwo wyjścia ze stanu zdrowia MG-ADL  $< 5$  oszacowano, śledząc kohortę z MG-ADL  $< 5$  w 4. tygodniu pierwszego cyklu w ADAPT. Taki schemat powtarza się w horyzoncie czasowym analizy. Stany zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$  są zatem różnicowane na okresy leczenia i okresy bez leczenia, a stany przejściowe są wykorzystywane do śledzenia kohorty poza leczeniem od czasu wejścia w dany stan zdrowia.

Podsumowując, opisane dane posłużyły do modelowania przejścia kohorty efgartigimodu alfa między stanami zdrowia MG-ADL  $< 5$ , MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$  w horyzoncie czasowym analizy:

- cykl leczenia: zmiana MG-ADL od wartości początkowej do 4. tygodnia każdego cyklu leczenia na podstawie zrekonstruowanych danych ADAPT i ADAPT+ (ramię efgartigimodu),
- cykl(e) poza leczeniem w MG-ADL  $\geq 5$ : zmiana MG-ADL od tygodnia 4. do tygodnia 8. i od tygodnia 8. do tygodnia 12. cyklu 1. w ADAPT (ramię efgartigimodu); dane z badania ADAPT+ nie są stosowane, ponieważ obserwacje poza leczeniem po 8. tygodniu każdego cyklu są nieliczne, a dane z 12. tygodnia nie są zgłaszane.
- cykl(e) poza leczeniem w MG-ADL  $< 5$ : zmiana MG-ADL w cyklu 1. ADAPT (ramię placebo) od tygodnia 4. do tygodnia 12. (8 tygodni), a następnie co 4 tygodnie; dostępnych jest niewiele danych po 20 tygodniach, więc przejścia w 20. tygodniu są ponownie wprowadzane do modelu.

### 2.3.1.3.2 Zasada przerywania leczenia przy braku odpowiedzi

18% grupy leczonej efgartigimodem alfa sklasyfikowano jako niereagującą na leczenie, zatem ich leczenie zostało trwale przerwane. Po trwałym odstawieniu leczenia, koszty i efekty ramienia SoC są stosowane do kohorty. Odsetek 18% obliczono, dzieląc liczbę pacjentów w grupie ADAPT, u których nie wystąpiła odpowiedź na dwa kolejne cykle leczenia ( $n = 12$ ) przez całkowitą liczbę pacjentów w ramieniu z efgartigimodem alfa ( $n=65$ ).

Aby uniknąć złożonej symulacji prawdopodobieństw przejścia, kohorta, która nie zareagowała na dwa kolejne cykle zgodnie z definicją badania ADAPT, jest wykluczona z leczenia efgartigimodem, a następnie przyjmuje się, że otrzymuje SoC. Koszty, efekty i HRQoL ramienia SoC są zatem stosowane do tej części kohorty od zaprzestania leczenia w całym horyzoncie czasowym.



### 2.3.1.3.3 Prawdopodobieństwo przejścia w trakcie leczenia

Prawdopodobieństwa przejścia dla pierwszego cyklu w modelu obliczono na podstawie liczby pacjentów, którzy znajdowali się w każdym stanie zdrowia na początku pierwszego cyklu leczenia w badaniu ADAPT oraz na podstawie przejść do innych stanów zdrowia, które wystąpiły do 4. tygodnia tego samego cyklu. Zgodnie z populacją wyjściową w badaniu ADAPT, na początku symulacji cała kohorta jest podzielona na stany zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$ . Macierz określająca prawdopodobieństwa przejścia występujące w pierwszym cyklu modelu została przedstawiona w Tab. 3.

**Tab. 3. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w grupie pacjentów leczonych efgartigimodem alfa (cykl 1).**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL $\geq 10$	SUMA
MG-ADL 5-7	0,90	0,10	0,00	0,00	1,00
MG-ADL 8-9	0,76	0,19	0,05	0,00	1,00
MG-ADL $\geq 10$	0,45	0,30	0,15	0,10	1,00

Prawdopodobieństwo przejścia w trakcie leczenia zastosowane w modelu po 1. cyklu oszacowano przez uśrednienie obserwowanych przejść stanu zdrowia między punktem początkowym a 4. tygodniem każdego cyklu leczenia, łącząc dane z badań ADAPT i ADAPT+, co miało na celu umożliwić uwzględnienie cykli od 2. do 8. Tab. 4 pokazuje wynikające z tego prawdopodobieństwa przejścia w cyklu leczenia zastosowane po 1. cyklu modelu.

**Tab. 4. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w grupie pacjentów leczonych efgartigimodem alfa (poza cyklem 1).**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL $\geq 10$	SUMA
MG-ADL 5-7	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00
MG-ADL 8-9	0,89	0,11	0,00	0,00	1,00
MG-ADL $\geq 10$	0,64	0,18	0,10	0,08	1,00

### 2.3.1.3.4 Prawdopodobieństwo przejść w stanie zdrowia MG-ADL <5 w grupie pacjentów bez leczenia

Zakłada się, że odsetek kohorty w stanie zdrowia MG-ADL <5 pod koniec każdego cyklu leczenia w modelu pozostaje poza leczeniem przez co najmniej 8 tygodni lub do pogorszenia stanu zdrowia do MG-ADL 5-7, 8-9 lub  $\geq 10$ . W modelu utworzono stany przejściowe, aby symulować prawdopodobieństwa przejścia cykli, które zmieniały się w zależności od czasu wejścia w dany stan, co zaobserwowano w danych z badania ADAPT. Po minimalnym okresie 8 tygodni bez leczenia w stanie zdrowia MG-ADL <5, kohorta jest narażona na pogorszenie stanu zdrowia do MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 lub MG-ADL  $\geq 10$ , co może doprowadzić do rozpoczęcia nowego cyklu leczenia. Prawdopodobieństwo przejścia dla tej części kohorty uzyskano obserwując pacjentów w ADAPT, którzy byli w stanie zdrowia MG-ADL <5 w 4. tygodniu. Wykorzystano obserwacje w ramieniu standardowej terapii (placebo) badania ADAPT, ponieważ kohorta z MG-ADL <5 pozostaje na standardowej terapii (tj. leczeniu poza efgartigimodem alfa) do momentu pogorszenia do poziomu stanu zdrowia do MG-ADL 5 lub wyższego. Pacjenci w tej grupie są monitorowani łącznie przez 16 tygodni (od 4. do 20. tygodnia pierwszego cyklu leczenia w ADAPT). Po 20. tygodniu liczba obserwacji była

zbyt mała, aby mieć charakter informacyjny. Po ostatnim stanie przejściowym, prawdopodobieństwa z poprzedniego przedziału czasowego (od tygodnia 16. do tygodnia 20.) są ponownie wprowadzane do modelu.

Poniższa tabela przedstawia macierz przejścia wykorzystywaną do informowania o prawdopodobieństwach przejścia ze stanu zdrowia MG-ADL <5 do dowolnego ze stanów zdrowia innych niż MG-ADL <5 podczas każdego stanu przejściowego.

**Tab. 5. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu zdrowia MG-ADL <5 do dowolnego innego stanu innego niż MG-ADL <5 od momentu wejścia w stan; ramię efgartigimod alfa (poza leczeniem)**

Prawdopodobieństwo od wejścia w MG ADL <5 w:	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	SUMA
Cyklu 2.	0,63	0,38	0,00	0,00	1,00
Cyklu 3.	0,71	0,29	0,00	0,00	1,00
Cyklu 4+	0,40	0,40	0,20	0,00	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

#### 2.3.1.3.5 Prawdopodobieństwo przejść w stanach zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 w grupie bez leczenia

Założono, że odsetek kohorty w stanach zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 pod koniec każdego cyklu leczenia pozostaje bez leczenia przez 8 tygodni przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia. Prawdopodobieństwo przejścia podczas pierwszego i drugiego cyklu modelu bez leczenia zostało oszacowane na podstawie obserwacji w ramieniu efgartigimodu alfa, biorąc pod uwagę zmiany MG-ADL na poziomie pacjenta od tygodnia 4. do tygodnia 8. oraz od tygodnia 8. do tygodnia 12. w pierwszym cyklu leczenia w badaniu ADAPT. W celu oszacowania tych prawdopodobieństw przejścia uwzględniono jedynie obserwacje w okresie przerwy w leczeniu efgartigimodem alfa. Tab. 6 i

Tab. 7 przedstawiają prawdopodobieństwa przejścia zastosowane do określenia przejść z MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 stanów poza leczeniem, odpowiednio w pierwszym i drugim cyklu modelu poza leczeniem.

**Tab. 6. Prawdopodobieństwo przejścia u pacjentów bez leczenia dla stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 w pierwszym cyklu modelu poza leczeniem, ramię efgartigimodu alfa.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	SUMA
MG-ADL 5-7	0,27	0,36	0,27	0,09	1,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,00	0,25	0,75	1,00
MG-ADL ≥10	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

**Tab. 7. Prawdopodobieństwo poza leczeniem dla stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$  w drugim cyklu modelu poza leczeniem, ramię efgartigimodu alfa.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL $\geq 10$	SUMA
MG-ADL 5-7	0,00	0,40	0,20	0,40	1,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,50	0,00	0,50	1,00
MG-ADL $\geq 10$	0,00	0,50	0,00	0,50	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

### 2.3.1.3.6 Terapia konwencjonalna

Do modelowania prawdopodobieństw przejścia w ramieniu terapii konwencjonalnej zastosowano dane pochodzące z ramienia placebo z badania ADAPT.

Liczba pacjentów w badaniu ADAPT, którzy przeszli do innego stanu zdrowia podczas każdego 4-tygodniowego okresu, począwszy od wartości wyjściowej do 16. tygodnia, jest wykorzystywana do obliczenia macierzy przejścia z pierwszych czterech cykli modelu. Po piątym cyklu modelu zakłada się, że kohorta pozostaje w tym samym stanie zdrowia, chyba że nastąpi przełom miasteniczny lub zgon. Zakłada się, że kohorta w ramieniu terapii konwencjonalnej jest leczona w sposób ciągły w całym horyzoncie czasowym.

W poniższych tabelach przedstawiono macierze przejścia stosowane do określenia prawdopodobieństw dla stanów MG-ADL <5, MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$  w ramieniu terapii konwencjonalnej odpowiednio w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym cyklu modelu.

**Tab. 8. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas pierwszego cyklu modelu.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL $\geq 10$	SUMA
MG-ADL 5-7	0,47	0,35	0,18	0,00	1,00
MG-ADL 8-9	0,19	0,26	0,48	0,07	1,00
MG-ADL $\geq 10$	0,19	0,19	0,19	0,44	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

**Tab. 9. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas drugiego cyklu modelu.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL $\geq 10$	SUMA
MG-ADL <5	0,56	0,38	0,00	0,06	1,00
MG-ADL 5-7	0,20	0,60	0,13	0,07	1,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,32	0,47	0,21	1,00
MG-ADL $\geq 10$	0,00	0,00	0,33	0,67	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

**Tab. 10. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas trzeciego cyklu modelu.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	SUMA
MG-ADL <5	0,90	0,10	0,00	0,00	1,00
MG-ADL 5-7	0,06	0,78	0,00	0,17	1,00
MG-ADL 8-9	0,14	0,29	0,29	0,29	1,00
MG-ADL ≥10	0,00	0,17	0,00	0,83	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

**Tab. 11. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas czwartego cyklu modelu.**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	SUMA
MG-ADL <5	0,75	0,17	0,00	0,08	1,00
MG-ADL 5-7	0,19	0,62	0,19	0,00	1,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,67	0,33	0,00	1,00
MG-ADL ≥10	0,00	0,22	0,17	0,61	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

**Tab. 12. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej w trakcie i po piątym cyklu modelu (matryca identyfikacji).**

Zakres	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	SUMA
MG-ADL <5	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00
MG-ADL 5-7	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00
MG-ADL ≥10	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00

Poszczególne wartości są zaokrąglane dla ułatwienia prezentacji, dlatego sumaryczne wartości w wierszach mogą nie być równe 1,00.

### 2.3.1.4 Zaostżenia miastennii

W analizie uwzględniono tylko te zaostżenia gMG, które wymagają hospitalizacji, ponieważ przyjmuje się, że zaostżenia niewymagające leczenia szpitalnego będą miały minimalny wpływ na koszty i jakość życia. Zaostżenia gMG zostały włączone do analizy jako zdarzenia ostre, wymagające opieki szpitalnej, mogące wystąpić w każdym stanie zdrowia z wyjątkiem przełomu miastennicznego i zgonu. W przypadku wystąpienia zaostżenia w modelu stosuje się odpowiednie koszty i redukcję użyteczności.

Wskaźnik zaostżeń MG określono w ramieniu leczenia w badaniu ADAPT. Rozważano populację mITT zamiast populacji AChR-Ab+, aby umożliwić większą wielkość próby, biorąc pod uwagę niewielką liczbę występujących zdarzeń niepożądanych. Podczas badania ADAPT u dwóch pacjentów w ramieniu terapii konwencjonalnej i u jednego w ramieniu efgartigimodu alfa wystąpiło zaostżenie MG. Biorąc pod uwagę łączny okres obserwacji wynoszący 3052 i 3061 tygodni odpowiednio w grupie terapii konwencjonalnej i efgartigimodu alfa, uzyskany modelowy (tj. dla 4 tygodni) wskaźnik zaostżeń MG wyniósł 0,003 dla kohorty w grupie terapii konwencjonalnej i 0,001 w grupie efgartigimodu alfa.

### **2.3.1.5 Prawdopodobieństwo przejścia do lub z przełomu miastenicznego**

Przełom miasteniczny jest modelowany jako stan zdrowia, a nie jako zdarzenie (tak jak w przypadku zaostrzeń), ponieważ przełomy trwają długo, niosą ze sobą ryzyko zgonu i wiążą się z przerwaniem leczenia podtrzymującego w celu zastosowania terapii ratunkowej ze schematami leczenia specyficznymi dla ICU. Prawdopodobieństwo przejścia do stanu zdrowia przełomu miastenicznego oparto na piśmiennictwie i przyjęto, że dotyczy tylko stanów MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$ . Odsetek pacjentów z przełomem miastenicznym jest zmienny w różnych badaniach i waha się od 5,6% do 9,6%. Prawdopodobieństwo wystąpienia kryzysu oparto na badaniu przeprowadzonym przez Ramos-Fransi i wsp., w którym przeanalizowano dane od 648 pacjentów z gMG. Oszacowane w modelu prawdopodobieństwo przejścia do kryzysu wynosiło 0,09% dla stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$ , niezależnie od początkowego leczenia.

Zakłada się, że prawdopodobieństwo wyjścia z przełomu miastenicznego (najgorszego możliwego stanu zdrowia pod względem nasilenia choroby oraz konieczności stałego monitorowania na ICU i wspomaganie wentylacji) wynosi 100% - czyli kohorta pozostaje w kryzysowym stanie zdrowia tylko przez 1 cykl. Takie założenie zostało przyjęte z powodu braku dowodów na to, jaki odsetek pacjentów z przełomem pozostanie w tym stanie dłużej niż 4 tygodnie (tj. poza długość cyklu). Założenie to można uznać za konserwatywne, biorąc pod uwagę, że większa część kohorty w grupie porównawczej niż w grupie efgartigimodu alfa doświadcza przełomu. W modelu założono, że wszyscy pacjenci przechodzą z przełomu miastenicznego do stanu zdrowia MG-ADL  $\geq 10$ , biorąc pod uwagę, że po pobycie na ICU pacjenci wymagają określonych zabiegów szpitalnych i programów rehabilitacyjnych w celu pełnego wyzdrowienia. Po epizodzie przełomu miastenicznego pacjenci mogą wymagać wentylacji mechanicznej przy wypisie lub rehabilitacji szpitalnej/wypisu do ośrodków rehabilitacyjnych.

Zgodnie z praktyką kliniczną, trwające leczenie gMG zostaje zawieszane, gdy pacjenci wchodzi w stan przełomu miastenicznego. Wówczas stosowana jest terapia ratunkowa, a leczenie jest wznawiane, gdy kohorta wyjdzie z krytycznego stanu zdrowia.

### **2.3.1.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

W modelu brane są pod uwagę tylko zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$ , ponieważ przewiduje się, że zdarzenia te będą miały wymierny wpływ na koszty i jakość życia. Podobnie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia ostre, z częstością specyficzną dla stosowanego leczenia. W każdym cyklu zdarzenia niepożądane mogą wystąpić według ustalonej dla kohorty w określonym ramieniu leczenia proporcji.

W oparciu o liczbę zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  zgłoszonych dla ramion otrzymujących efgartigimod alfa lub placebo w badaniu ADAPT, w modelu wdrożono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Tab. 13). Oprócz ostrych zdarzeń niepożądanych model uwzględnia przewlekły wpływ stosowania kortykosteroidów na śmiertelność, HRQoL i koszty.

**Tab. 13. Działania niepożądane w stopniu  $\geq 3$ , które pojawiły się podczas leczenia (cała populacja; dane do analizy bezpieczeństwa).**

Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia (n)		Wskaźnik cyklu	
	Placebo	Efgartigimod alfa	Placebo	Efgartigimod alfa
Infekcje	1	2	0,002	0,004
Astenia (zmęczenie)	1	0	0,002	0,000
Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym zakrzepica)	1	0	0,002	0,000
Zaburzenia związane z powiekami	1	0	0,002	0,000
Mialgia	0	1	0,000	0,002
Ból głowy lub ból proceduralny	1	1	0,002	0,002
Zaburzenia przewodzenia pokarmowego	0	1	0,000	0,002
Inne	3	4	0,007	0,009

Źródło: ADAPT CSR, Tabela 14.3.1.6.2

## 2.3.1.7 Śmiertelność

### 2.3.1.7.1 Śmiertelność w MG

Naturalny, nieleczonego przebiegu MG wiąże się z wysoką śmiertelnością i utrzymywaniem się objawów u większości pacjentów. W 1960 roku śmiertelność sięgała 50-80%, ale dzięki szybszemu rozpoznaniu kryzysów i poprawie w intensywnej terapii oddechowej, zabiegów ratunkowych oraz wprowadzeniu terapii immunosupresyjnych, śmiertelność z czasem spadła. Obecnie przełom miasteniczny (jako główna przyczyna zgonów związanych z MG) jest zgłaszany jako śmiertelny w mniej niż 5% przypadków; jednak raporty dotyczące śmiertelności są niejednorodne, a odsetek ten zmienia się w różnych badaniach, zwykle w zakresie od 5% do 22%.

### 2.3.1.7.2 Śmiertelność według stanu zdrowia

Dowody na śmiertelność związaną ze stanem MG-ADL, niezależnie od przełomów i powikłań związanych z przyjmowaniem kortykosteroidów, są nieliczne. Dlatego w modelu zakłada się, że śmiertelność w każdym stanie zdrowia jest taka sama jak w populacji ogólnej (tj. przyjęto HR = 1), z wyjątkiem przełomów miastenicznych. Założenie to można uznać za konserwatywne. Ogólna śmiertelność populacji według wieku i płci została uzyskana z tablic trwania życia w Polsce pochodzących z danych Głównego Urzędu Statystycznego, i została zastosowana do modelowej kohorty w horyzoncie czasowym na podstawie wieku kohorty i odsetka kobiet.

### 2.3.1.7.3 Prawdopodobieństwo śmierci podczas przełomu miastenicznego

W oparciu o ukierunkowany przegląd literatury w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu z powodu występujących przełomów miastenicznych, do modelu wprowadzono 0,12% prawdopodobieństwo zgonu podczas przełomu na podstawie odsetka zgonów zgłaszanych w siedmiu publikacjach [Soleimani 2014; Liu 2019; Neumann 2020; Liu 2018; Spillane 2014; Mandawat 2010; Alsheklee 2009].

#### 2.3.1.7.4 Śmiertelność związana z przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów

Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w celu oszacowania wpływu przewlekłego stosowania kortykosteroidów na śmiertelność, HRQoL i koszty. Jeśli chodzi o śmiertelność, do obliczenia średnich HR dla śmiertelności w oparciu o stosowanie wysokich i niskich dawek kortykosteroidów wykorzystano trzy europejskie badania z systematycznego przeglądu literatury. [Movahedi 2016, Mebrahtu 2019, Wilson 2017]

**Tab. 14. Średnie współczynniki ryzyka dla śmiertelności w oparciu o wysokie i niskie dawki kortykosteroidów.**

Dawka	HR śmierci vs nie przyjmowanie kortykosteroidów
Wysoka dawka ( $\geq 10$ mg/dzień)	2,24
Niska dawka ( $< 10$ mg/dzień)	1,11

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

## 2.4 Użyteczności

### 2.4.1 Wartości użyteczności populacji ogólnej

Do skorygowania wartości użyteczności kohorty w horyzoncie czasowym analizy użyto specyficznej dla płci i wieku użyteczności populacji ogólnej. Ogólną użyteczność populacji według wieku i płci oszacowano za pomocą równania podanego w badaniu Ara i Brazier 2010:

$$EQ - 5D = 0,9508566 + 0,0212126 \times \text{odsetek kobiet} - 0,0002587 \times \text{wiek} - 0,0000332 \times \text{wiek}^2$$

### 2.4.2 Wartości użyteczności stanu zdrowia

Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowia MG-ADL  $< 5$ , MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL  $\geq 10$  oszacowano poprzez regresję użyteczności EQ-5D dla stanu zdrowia i ramienia leczenia z wykorzystaniem obserwacji w badaniu ADAPT. W ADAPT dane EQ-5D-5L były zbierane w odstępach jednotygodniowych, gdy pacjenci byli w trakcie leczenia oraz w odstępach dwutygodniowych, gdy pacjenci nie byli leczeni. Zestawy wartości UK EQ-5D-5L zostały zastosowane w celu uzyskania wartości użyteczności mających zastosowanie do populacji w Szkocji. Dane zostały zmapowane do EQ-5D-3L w celu uzyskania wartości użyteczności zgodnie z funkcją mapowania opracowaną przez *the Decision Support Unit*, przy użyciu zbioru danych *the Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions* (EEPRU).

Regresja została zaimplementowana przy użyciu modelu mieszanego z efektami stałymi i losowymi. Analizę oparto na populacji AChR-Ab+, zgodnie z kohortą symulowaną w modelu.

Model mieszany jest rozszerzeniem modelu liniowego i służy do analizy danych ciągłych od wielu pacjentów. W przypadku danych ciągłych obserwacje EQ-5D należące do tego samego pacjenta wykazują większą korelację między sobą. Z tego powodu wyniki modelu liniowego mogą być mylące, ponieważ może on odzwierciedlać wzorzec, który można zaobserwować tylko w danych zagregowanych, ale różni się od tego, co można by zaobserwować, gdyby wzięto pod uwagę dane od jednego pacjenta. Model mieszany rozwiązuje ten problem, uznając, że ciągłe obserwacje EQ-5D od każdego pacjenta mogą mieć inny wzór. Zatem parametry modelu, które odnoszą się do całej populacji, a nie do konkretnego pacjenta,

są obarczone pewnym stopniem niepewności i zmieniają się losowo w pewnym zakresie. W modelu wprowadzono stałe i losowe określenie dla każdego parametru, które zakłada się, że różnią się między pacjentami. Wartość stała reprezentuje oczekiwaną wartość parametru w całej próbie, natomiast wartość losowa reprezentuje jego zmienność.

W niniejszej analizie wprowadzono losowy termin dla punktu przecięcia, co oznacza, że zakłada się, że średnia użyteczność EQ-5D całej próby różni się wśród pacjentów. Odpowiednia stała wartość reprezentuje oczekiwaną wartość użyteczności EQ-5D. Użyteczność EQ-5D w stanie zdrowia MG-ADL <5 w ramieniu efgartigimodu alfa służy jako punkt odniesienia (punkt przecięcia modelu). Wszystkie inne wartości według stanu zdrowia i ramienia leczenia są współczynnikami reprezentującymi różnicę w użyteczności EQ-5D w porównaniu z wartością referencyjną (Tab. 15). Wartości użyteczności stanu zdrowia w podstawowym przypadku modelu zostały zatem oszacowane na podstawie modelu efektów mieszanych przy użyciu danych z badania ADAPT (Tab. 16).

Ponadto model umożliwia elastyczność uruchamiania analizy przy użyciu wartości użyteczności oszacowanych na podstawie regresji modelu mieszanego z danych z badania MyRealWorld MG (ARG-MG-2019-01), ze stanem zdrowia MG-ADL <5 jako punktem odniesienia (tj. punktem przecięcia modelu). Współczynniki dla tej analizy regresji przedstawiono w Tab. 17. Otrzymane wartości użyteczności według stanu zdrowia są stosowane zarówno do ramion efgartigimodu, jak i SoC modelu (Tab. 18). Wpływ tej alternatywnej opcji jest badany w analizie scenariuszowej.

**Tab. 15. Współczynniki modelu mieszanego użyte do wyprowadzenia wartości użyteczności według stanów zdrowia w analizie przypadku podstawowego (dane ADAPT).**

Zmienność	Model mieszany		
	Współczynnik	SE	Wartość p
Punkt przecięcia (MG-ADL <5)	0,828	0,018	0,00000
MG-ADL 5-7	-0,059	0,007	0,00000
MG-ADL 8-9	-0,132	0,008	0,00000
MG-ADL ≥10	-0,210	0,009	0,00000
Terapia standardowa	-0,105	0,025	0,00004

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

**Tab. 16. Wartości użyteczności według stanu zdrowia wyprowadzone z regresji modelu mieszanego - analiza przypadku podstawowego (dane ADAPT).**

Zmienność	Efgartigimod	SoC
MG-ADL <5	0,828	0,723
MG-ADL 5-7	0,769	0,664
MG-ADL 8-9	0,696	0,591
MG-ADL ≥10	0,618	0,513

SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)



**Tab. 17. Współczynniki modelu mieszanego użyte do wyprowadzenia wartości użyteczności według stanu zdrowia w analizie scenariuszowej (dane MyRealWorld MG).**

Stan zdrowia	Model mieszany		
	Współczynnik	SE	Wartość p
Punkt przecięcia (MG-ADL <5)	0,802	0,007	0,00000
MG-ADL 5-7	-0,134	0,009	0,00000
MG-ADL 8-9	-0,213	0,011	0,00000
MG-ADL ≥10	-0,337	0,012	0,00000
Terapia standardowa	0,802	0,007	0,00000

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

**Tab. 18 Wartości użyteczności według stanu zdrowia wyprowadzone z regresji modelu mieszanego - analiza scenariuszowa (dane MyRealWorld MG).**

Stan zdrowia	Współczynnik
MG-ADL <5	0,802
MG-ADL 5-7	0,668
MG-ADL 8-9	0,589
MG-ADL ≥10	0,465

Chociaż do 20% pacjentów z gMG doświadcza przełomu miastenicznego przynajmniej raz w życiu, żaden pacjent nie doświadczył przełomu podczas ADAPT, dlatego dane z badania MyRealWorld MG wykorzystano do określenia wartości użyteczności w stanie zdrowia przełomu. W badaniu MyRealWorld MG dane EQ-5D-5L zbierano w odstępach 1-miesięcznych. Aby obliczyć HRQoL związane z przełomami, wszystkie punkty czasowe połączono, a obserwacje podzielono według ich wyjściowej klasy MGFA. Średnia użyteczność klasy V MGFA wynosząca 0,463 została wykorzystana w modelu do określenia wartości użyteczności w stanie zdrowia przełomu miastenicznego (argenx, dane MyRealWorld MG).

## 2.4.3 Dekrement użyteczności

### 2.4.3.1 Dekrement użyteczności spowodowany zaostrzeniami choroby

Zaostrzenia choroby są związane z tymczasowym obniżeniem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie spadku użyteczności w przypadku wystąpienia każdego zaostrzenia. Dekrement użyteczności jest stosowany dla każdego zaostrzenia przez średni okres 20,73 dni, obliczony jako średnią czasu trwania hospitalizacji z powodu zaostrzeń gMG zgłoszonych w czterech badaniach. Dekrement użyteczności przypadający na zaostrzenie został wyprowadzony z pracy Van Wildera i wsp. [Van Wilder 2019], przyjmując jako przybliżenie ciężki alergiczny nieżyt nosa, ponieważ oba stany wymagają stosowania dużych dawek kortykosteroidów i hospitalizacji.

**Tab. 19. Tymczasowy spadek wartości HRQoL przypadający na zaostrzenie choroby.**

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
Dekrement użyteczność zaostrzenia	-0,16	Van Wilder 2019 (przyjmując jako zamiennik ciężki alergiczny nieżyt nosa)
Średni czas trwania zaostrzenia (dni)	20,73	Gummi 2018; Sakaguchi 2012; Mandawat 2010; Alshekhlee 2009

### 2.4.3.2 Dekrement użyteczności spowodowany przyjmowaniem kortykosteroidów

Wśród dostępnych terapii immunosupresyjnych doustne kortykosteroidy pozostają opcją leczenia pierwszego rzutu i nadal są najczęstszymi środkami stosowanymi w długotrwałej immunosupresji w leczeniu MG [Imai 2018]. Kortykosteroidy są szeroko przepisywane w kilku stanach przewlekłych ze względu na ich działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne. Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki i/lub długotrwałe schematy leczenia, mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów [Johnson 2021].

Autorzy modelu przeprowadzili systematyczny przegląd literatury dotyczący wartości użyteczności wśród pacjentów obciążonych uogólnioną miastenią, przyjmujących kortykosteroidy. Nie znaleziono badań, które donosiłyby o wpływie kortykosteroidów na jakość życia u pacjentów z gMG, ale znaleziono dowody na wpływ stosowania kortykosteroidów w innych chorobach przewlekłych. Biorąc pod uwagę tylko badania, które podawały wartości użyteczności według dawki kortykosteroidów, zidentyfikowano dwa badania do włączenia w celu określenia zmniejszenia użyteczności związanej z ogólnoustrojowym stosowaniem dużych i małych dawek leków w porównaniu z brakiem ich stosowania. Bexelius i wsp. [Bexelius 2013] przeprowadzili szwedzkie badanie, w którym oceniano wpływ stosowania kortykosteroidów na jakość życia i koszty u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Dawka przyjmowanego kortykosteroidu była statystycznie istotnym predyktorem kosztów całkowitych i HRQoL, z niższym HRQoL odnotowanym w grupach otrzymujących wysoką i niską dawkę (EQ-5D 0,61 dla obu grup) w porównaniu z grupą nie przyjmującą kortykosteroidu (0,70). Badanie Sullivana i wsp. [Sullivan 2017] zostało przeprowadzone w kohortach pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii. Badało ono wpływ ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów na HRQoL w szeregu schorzeń przewlekłych. Wydaje się, że stosowanie kortykosteroidów było związane ze znacznie niższym wynikiem EQ-5D w porównaniu z brakiem ekspozycji, a największy niekorzystny wpływ odnotowano u pacjentów otrzymujących duże dawki.

W oparciu o dowody pozyskane z piśmiennictwa, obecny model obejmuje spadek użyteczności związany ze stosowaniem kortykosteroidów zróżnicowany w zależności od dawki (dawka wysoka vs niska), oszacowany przez uśrednienie spadków użyteczności uzyskanych z dwóch wspomnianych wcześniej badań (tabela poniżej).

Tab. 20. Dekrement użyteczności związany z ogólnoustrojowym stosowaniem kortykosteroidów.

Ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów	Dekrement użyteczności
Wysoka dawka	-0,18
Niska dawka	-0,07

## 2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono HCRU i koszty następujących elementów opieki zdrowotnej:

- nabyciem i podaniem leków;
- monitorowaniem pacjenta;
- postępowaniem w przypadku powikłań związanych z przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów;
- leczeniem ratunkowym;
- zarządzaniem zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

Bieżąca analiza została opracowana w celu uwzględnienia zasobów i kosztów opieki zdrowotnej, które ściśle odzwierciedlałyby rzeczywiste HCRU i koszty leczenia gMG w Polsce. Zastosowano średnie ważone oparte na danych dotyczących sprzedaży w celu oszacowania kosztów leków.

### 2.5.1 Koszt nabycia i podania leku

#### 2.5.1.1 Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa podaje się w dawce 10 mg na kg masy ciała na jedno podanie. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

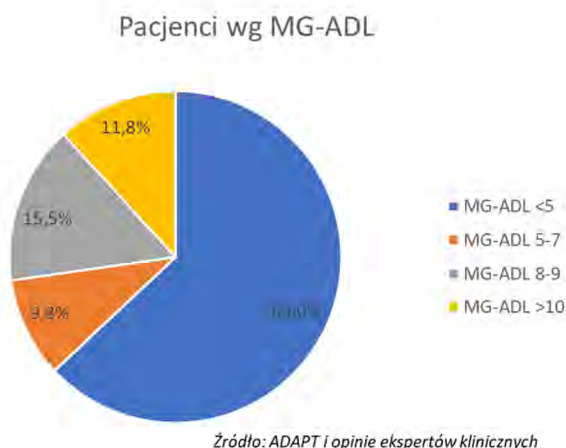
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

## 2.5.1.2 IVIg

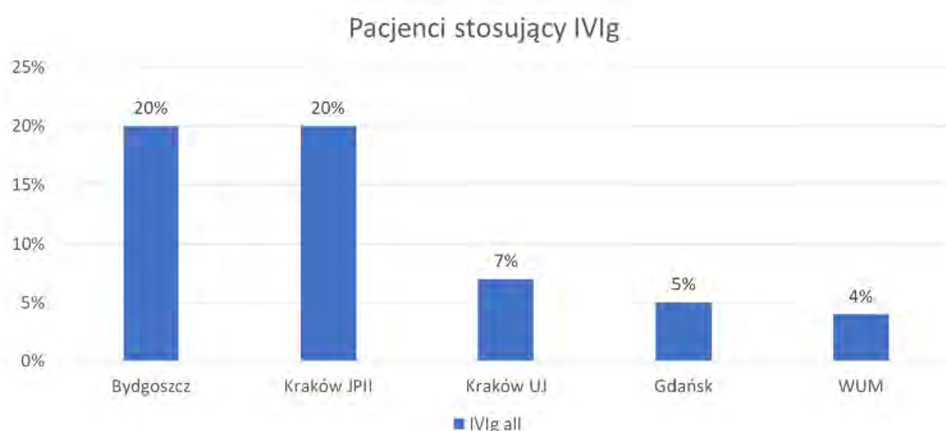
W celu oszacowania odsetka pacjentów kohorty terapii konwencjonalnej, który otrzymuje terapię IVIg (preparaty immunoglobuliny ludzkiej podawane dożylnie) wykorzystano dane pochodzące od polskich ekspertów klinicznych oraz z badania ADAPT.

Ekspertki szacowali, że odsetek pacjentów stosujących IVIg wynosi między 4% a 20% (Rys. 3). Biorąc pod uwagę dane dotyczące zużycia immunoglobulin w programie lekowym B.67 pochodzące z Uchwały Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. oraz rozpowszechnienie miasteni w Polsce odrzucono w szacunkach opinie ekspertów wskazujące, iż 20% pacjentów z miastenią stosuje IVIg. Dane te uznano za niewiarygodne, gdyż wynikałoby z nich iż wszystkie immunoglobuliny użyte w programie B.67 zostały wykorzystane na leczenie pacjentów z miastenią. Do obliczeń użyto więc danych najbardziej prawdopodobnych wskazujących, że od 4% do 7% pacjentów z uogólnioną postacią miasteni stosuje IVIg.

Rys. 2 Podział pacjentów według skali MG-ADL.

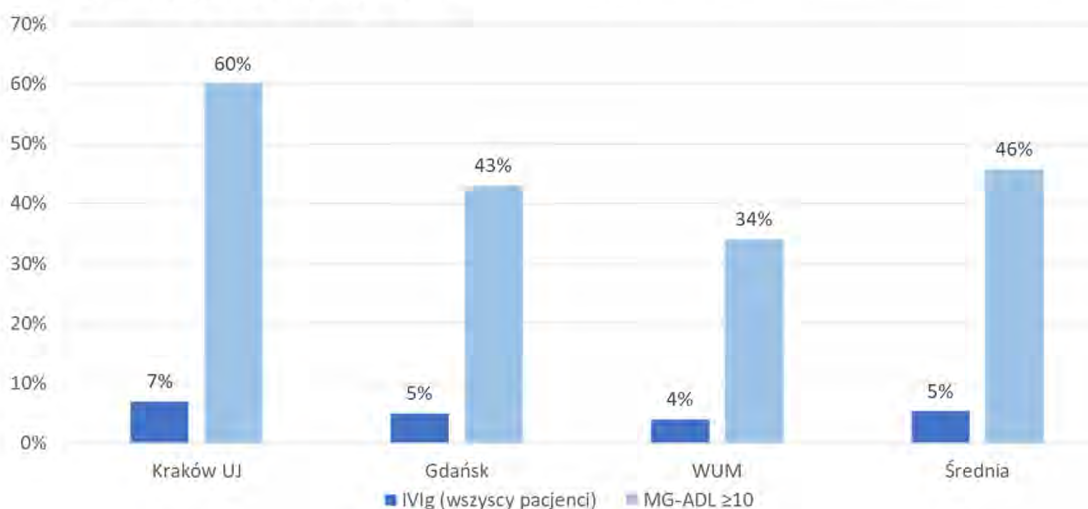


Rys. 3 Odsetki pacjentów stosujących IVIg wg opinii poszczególnych ekspertów.



Uwzględniając dane dotyczące poszczególnych stadiów skali MG-ADL (Rys. 2), uzyskano odsetki pacjentów stosujących IVIg będących w poszczególnych stanach zdrowia. Otrzymane wyniki wskazywały, iż w stanie MG-ADL  $\geq 10$  odsetek ten waha się pomiędzy 34-60% (Rys. 4). W przypadku podstawowym w modelu użyto średniej wartości wynoszącej 46%. Wartości skrajne zostały przetestowane w analizie wrażliwości. Pacjenci z kohorty terapii konwencjonalnej w stanach zdrowia MG-ADL  $< 5$ , MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 nie otrzymują terapii IVIg ze względu na to, że jest ona przeznaczona dla pacjentów będących w najcięższym stanie, u których inne leki nie przynoszą oczekiwanej poprawy klinicznej.

**Rys. 4 Odsetki pacjentów stosujących IVIg wg skali MG-ADL i opinii poszczególnych ekspertów.**



Wielkość i cena fiołki immunoglobuliny opierają się na średniej cenie mg substancji w grupie limitowej „1066.0, Immunoglobulinum humanum”. W Polsce terapię immunoglobulinami podaje się w postaci wlewu dożylnego (IVIg) w dawce 1 875 mg/kg, co daje średnio 16 fiołek na jedno podanie; to zastosowanie zostało potwierdzone przez polskich ekspertów klinicznych.

IVIg podaje się raz na cztery tygodnie i dlatego rozważa się jedno podanie na cykl modelowy.

**Tab. 23 Koszt leku na cykl - IVIg.**

Nazwa, postać i dawka leku	Cena za mg [PLN]	Cena leku na cykl [PLN]
IVIg	0,26	38 910,38

### 2.5.1.3 SoC

Standardowa terapia obejmuje kortykosteroidy, AChEis i NSIST. Zakłada się, że terapia standardowa będzie prowadzona w sposób ciągły przez cały horyzont czasowy, chyba że pacjenci przejdą do stanu przełomu miastenicznego, w ramach którego otrzymają terapię ratunkową. Odsetek kohorty leczonej każdą terapią określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Kohortę leczoną kortykosteroidami podzielono dalej na grupy z dużą i małą dawką, z progiem wysokiej dawki określonym na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych jako 10 mg/dobę. W grupach z dużą i małą dawką średnia dzienna oszacowano

na odpowiednio 20,59 mg i 4,77 mg, a dawki te zastosowano odpowiednio u 74,2% i 25,8% pacjentów na podstawie ADAPT (argenx, dane ADAPT). Odzwierciedlając wytyczne praktyki klinicznej i ocenę ekspertów klinicznych, zakłada się, że kohorta z MG-ADL <5 odstawia kortykosteroidy.

**Tab. 24 Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie konwencjonalne.**

Terapia	Odsetek pacjentów	Źródło
Pirydostygmina	91,3%	Opinia ekspertów klinicznych
Prednizolon/ Metyloprednizolon	55,0%	
Azatiopryna	29,4%	
Mykofenolan	10,8%	
Cyklosporyna	1,3%	
Metotreksat	2,0%	
Takrolimus	0,3%	
Cyklofosfamid	2,6%	

**Tab. 25. Podział kohorty pomiędzy terapie konwencjonalne.**

Kohorta	Odsetek
Kortykosteroidy, %	55,0%
Kortykosteroidy - wysoka dawka*	74,2%
Kortykosteroidy - niska dawka*	25,8%
AChEi, %	91,3%
NSIST, %	46,3%

\*odsetek całej kohorty pacjentów przyjmujących kortykosteroidy

AChEi - inhibitor acetylocholinesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitor*); NSIST - niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. *nonsteroidal immunosuppressants*)

Informacje o wielkości fiołki i cenach zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ.

**Tab. 26. Koszt terapii standardowej, perspektywa NFZ.**

Lek	Liczba mg/jedn.	Liczba jedn./opak.	Cena opakowania [PLN]	Cena mg [PLN]	Cena/jedn. [PLN]	Liczba mg/tydz.	Cena tygodnia stosowania [PLN]
Azatiopryna	25,00	28,00	6,83	0,01	0,24	1249,46	12,19
Metotreksat	2,50	28,00	2,46	0,04	0,09	20,00	0,70
Cyklosporyna	25,00	30,00	39,14	0,05	1,30	1050,00	54,80
Takrolimus	1,00	60,00	226,00	3,77	3,77	112,80	424,87
Mykofenolan	500,00	50,00	0,00	0,00	0,00	11812,50	0,00
Cyklofosfamid	500,00	1,00	17,32	0,03	17,32	490,00	16,98
Prednizolon / Metyloprednizolon, wysoka dawka	10,00	28,00	11,80	0,04	0,42	144,15	6,08
Prednizolon / Metyloprednizolon, niska dawka						33,37	1,41

Lek	Liczba mg/jedn.	Liczba jedn./opak.	Cena opakowania [PLN]	Cena mg [PLN]	Cena/jedn. [PLN]	Liczba mg/tydz.	Cena tygodnia stosowania [PLN]
Pirydostygmina	60,00	200,00	147,02	0,01	0,74	2205,00	27,01

\*Koszt mykofenolanu z perspektywy NFZ został wyzerowany z powodu braku refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

\*\*Koszt uwzględnia również podanie leku.

**Tab. 27 Koszt terapii standardowej, perspektywa wspólna.**

Lek	Liczba mg/jedn.	Liczba jedn./opak.	Cena opakowania [PLN]	Cena mg [PLN]	Cena/jedn. [PLN]	Liczba mg/tydz.	Cena tygodnia stosowania [PLN]
Azatiopryna	25,00	28,00	7,97	0,01	0,28	1249,46	14,23
Metotreksat	2,50	28,00	5,80	0,08	0,21	20,00	1,66
Cyklosporyna	25,00	30,00	40,79	0,05	1,36	1050,00	57,10
Takrolimus	1,00	60,00	233,29	3,89	3,89	112,80	438,56
Mykofenolan	500,00	50,00	95,53	0,00	1,91	11812,50	45,14
Cyklofosfamid	500,00	1,00	17,62	0,04	17,62	490,00	17,26
Prednizolon/ Metylprednizolon, wysoka dawka	10,00	28,00	28,39	0,10	1,01	144,15	14,62
Prednizolon/ Metylprednizolon, niska dawka						33,37	3,38
Pirydostygmina	60,00	200,00	155,59	0,01	0,78	2205,00	28,59

\*Koszt uwzględnia również podanie leku.

**Tab. 28. Koszt terapii konwencjonalnej na cykl.**

Terapia	Koszt terapii na cykl - perspektywa NFZ [PLN]	Koszt terapii na cykl - perspektywa wspólna [PLN]
Kortykosteroidy	5,96	14,34
AChEi	108,06	114,36
NSIST	23,15	45,31
Terapia konwencjonalna (mix)	112,59	133,19

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; AChEi - inhibitor acetylocholinesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitor*); NSIST - niesteroidowe leki immunosupresyjne (ang. *nonsteroidal immunosuppressants*)

### 2.5.1.4 Koszty podania

Koszty podania zostały określone na podstawie zarządzenia Nr 160/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r. Efgartigimod alfa podaje się dożylnie wyłącznie w warunkach szpitalnych. Dlatego model uwzględnia koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego.

IVIg podaje się w warunkach szpitalnych. Oprócz czasu podawania wymaga to monitorowania pacjentów pod kątem zdarzeń niepożądanych. Co więcej, podawanie IVIg zwykle odbywa się przez wiele dni, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego model uwzględnia koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego pomnożony przez średni czas pozostawania pacjenta pod obserwacją w szpitalu (5 dni).

W ramieniu terapii konwencjonalnej kortykosteroidy, AChEi i NSIST są podawane doustnie, dlatego nie są naliczane żadne koszty ich podawania.

**Tab. 29. Koszt podania.**

Tryb podania leku	Koszt podania [PLN]
Podanie w szpitalu, IVIG	2 433,60
Podanie w szpitalu, efgartigimod alfa	486,72

IVIG - immunoglobuliny dożyłne (ang. intravenous immunoglobulins)

**Tab. 30. Koszt podania na cykl.**

Leczenie	Koszt podania na cykl [PLN]
IVIG	2 433,60
Efgartigimod alfa	1 946,88

IVIG - immunoglobuliny dożyłne (ang. intravenous immunoglobulins)

## 2.5.2 Przerwanie leczenia z nieplanowanych przyczyn

Zarówno w badaniu ADAPT, jak i ADAPT+ pacjenci mogli przerwać trwające leczenie efgartigimodem alfa z nieplanowanych przyczyn. W badaniach klinicznych przerwanie leczenia z nieplanowanych przyczyn było rejestrowane w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń:

- poważne zdarzenia niepożądane;
- ciąża;
- przyjmowanie zabronionych leków (np. przeciwciało monoklonalne, żywa/atenuowana szczepionka);
- wymagane leczenie z terapią ratunkową.

Ponadto pacjenci mogli przerwać leczenie, jeśli istniały kliniczne dowody choroby bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej lub jakiegokolwiek innej istotnej choroby, która mogłaby zakłócić wyniki badania lub narazić pacjenta na nadmierne ryzyko. Aby określić prawdopodobieństwo przerywania leczenia efgartigimodem alfa na cykl z nieplanowanych przyczyn, wykorzystano czas trwania leczenia w połączonych badaniach ADAPT i ADAPT+.

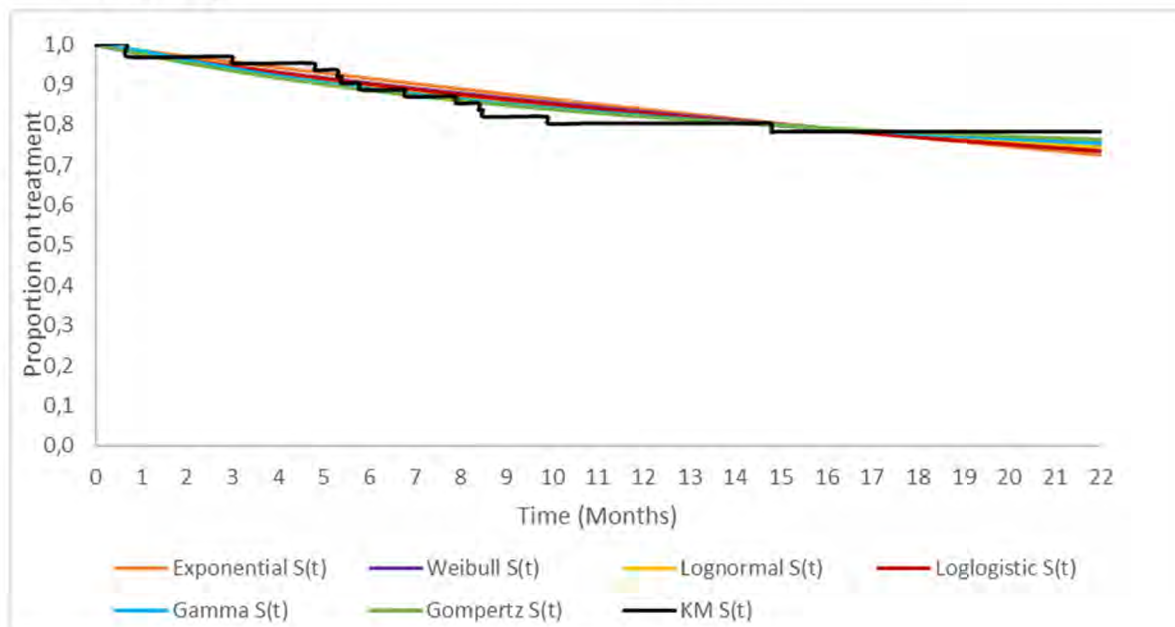
Czas pomiędzy datą rozpoczęcia leczenia w ADAPT a datą ostatniej obserwacji w ADAPT lub ADAPT+ został obliczony dla każdego pacjenta i wykorzystany do sporządzenia krzywej Kaplana-Meiera (KM) czasu leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). W analizach uwzględniono tylko pacjentów z AChR+, którzy byli w ramieniu efgartigimodu alfa badania ADAPT. Pacjenci, którzy nie przegrali leczenia efgartigimodem alfa do ostatniego dostępnego punktu czasowego, zostali ocenzeni.

Krzywa ToT obejmuje horyzont czasowy, który jest mniejszy niż horyzont czasowy modelu. Z tego względu potrzebna jest ekstrapolacja. Dopasowanie parametryczne krzywych KM przeprowadzono w celu ekstrapolacji poza okres obserwacji przy użyciu następujących rozkładów: wykładniczy, Weibulla, Log-normalna, Log-logistyczna, Gomperta i Gamma. Funkcja parametryczna została wstępnie wybrana na podstawie AIC/BIC, kontroli wizualnej oraz ważności wewnętrznej i zewnętrznej. W przypadku podstawowym wybrano wykładniczą funkcję parametryczną, ponieważ jest to krzywa najlepiej dopasowana na podstawie wartości AIC/BIC. Poniższa tabela podsumowuje wartości AIC/BIC związane z każdą funkcją parametryczną.



Prawdopodobieństwa pochodzące z funkcji wykładniczej zastosowano w sposób tymczasowy w całym horyzoncie czasowym modelu w każdym cyklu modelu.

Rys. 5 Dopasowanie parametryczne krzywej ToT (dane z badań ADAPT i ADAPT+).



Tab. 31. Wartości AIC/BIC każdej funkcji parametrycznej.

Funkcja	Wykładnicza	Weibulla	Log-normalna	Log-logistyczna	Gompertza	Gamma
AIC+BIC	277,67	283,12	280,94	282,39	280,28	286,40
AIC	137,75	139,38	138,30	139,02	137,97	139,94
BIC	139,92	143,73	142,65	143,37	142,31	146,46

AIC - Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. *Bayesian Information Criterion*)

### 2.5.3 Koszt redukcji użycia kortykosteroidów

Ze względu na duży wpływ przewlekłego stosowania kortykosteroidów na śmiertelność, jakość życia i koszty, ważną korzyścią leczenia efgartigimodem alfa jest ograniczenie stosowania kortykosteroidów. Włoskie badanie programu wczesnego dostępu do efgartigimodu alfa wykazało, że większość pacjentów otrzymujących sterydy była w stanie zmniejszyć ich dawkę bez pogorszenia stanu klinicznego.

Wstępne rozmowy z klinicystami wskazują, że pacjenci przyjmujący efgartigimod alfa będą otrzymywali znacznie mniejsze dawki kortykosteroidów. Najlepiej, jeśli pacjenci ze stanem zdrowia MG-ADL <5 nie będą wcale stosować kortykosteroidów. Potwierdzają to również wytyczne dotyczące leczenia, które zalecają zmniejszenie/zaprzestanie leczenia kortykosteroidami, gdy tylko choroba zostanie opanowana. Biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych kortykosteroidów, wytyczne dotyczące leczenia specyficzne dla MG zalecają stopniowe zmniejszanie dawki po osiągnięciu celów leczenia i kontynuację najniższej skutecznej dawki kortykosteroidów jako terapii podtrzymującej.

Badanie ADAPT nie może być wykorzystane jako źródło dowodów do modelowania zmian w stosowaniu kortykosteroidów, ponieważ schemat leczenia nie mógł być modyfikowany protokołem; jednak w oparciu o istniejące wytyczne dotyczące leczenia gMG, które zalecają jak najszybsze zmniejszenie dawki kortykosteroidów oraz opinie ekspertów klinicznych, zakłada się, że dawki kortykosteroidów we wszystkich przedziałach skali MG-ADL są zredukowane (Tab. 32).

**Tab. 32 Odsetki zmniejszenia dawek kortykosteroidów po zastosowaniu efgartigimodu alfa.**

Przedział skali MG-ADL	% zmiany w stosowaniu kortykosteroidów w porównaniu z wartością wyjściową
MG-ADL <5	-95,0%
MG-ADL 5-7	-67,5%
MG-ADL 8-9	-50,0%
MG-ADL ≥10	-26,7%

## 2.5.4 Koszt monitorowania pacjenta według stanu zdrowia

Monitorowanie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej według stanu zdrowia uzyskano z badania MyRealWorld MG oraz opinii ekspertów klinicznych. Dane pochodzące od ekspertów klinicznych pozwoliły na oszacowanie rocznej częstotliwości wizyt kontrolnych według stanu zdrowia (Tab. 33). Częstotliwość roczną podzielono przez 12, aby przekształcić ją w częstotliwość cyklu modelowego. Nie brano pod uwagę wizyt w nagłych wypadkach i wizyt w szpitalu, ponieważ są one prawdopodobnie związane z zaostrzeniem leczenia i przelomami miastenicznymi, a nie z rutynowym monitorowaniem pacjenta.

Koszt wizyty u fizjoterapeuty oszacowano na podstawie wagi punktowej świadczenia 05.1310.508.02 (fizjoterapia ambulatoryjna) przy czym wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).

W przypadku wizyt u neurologa koszt zdefiniowano jako koszt świadczenia 5.30.00.0000012 (W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu) zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 12/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Założono, że w ramach świadczenia W12 pacjenci mają wykonywane badania laboratoryjne do monitorowania działań niepożądanych leków immunosupresyjnych (zgodnie z opinią eksperta klinicznego).

Pozostałe kategorie kosztów zostały wyzerowane w modelu ze względu na fakt, że obejmują zryczałtowany koszt.

**Tab. 33. Średnia roczna częstotliwość wizyt kontrolnych według stanu zdrowia.**

Zasoby opieki zdrowotnej	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
Fizjoterapeuta	23,75	23,75	23,75	23,75
Wizyta specjalistyczna	4,88	4,88	4,88	4,88

**Tab. 34. Koszt jednostkowy zasobów opieki zdrowotnej.**

Zasoby opieki zdrowotnej	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Fizjoterapeuta	28,06	Zarządzenie Nr 175/2022/DSOZ Prezesa NFZ
Wizyta specjalistyczna, poradnia neurologiczna	75,00	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia;

**Tab. 35. Koszt monitorowania pacjenta na cykl.**

Stan zdrowia	Koszt HCRU na cykl (PLN)
MG-ADL <5	86,01
MG-ADL 5-7	86,01
MG-ADL 8-9	86,01
MG-ADL ≥10	86,01

HCRU - wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource use*)

### 2.5.5 Koszt związany z powikłaniami związanymi z przewlekłym zastosowaniem kortykosteroidów

W literaturze opisano związek między przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów a kosztami, w tym dodatkowe wydatki wymagane do leczenia powikłań i działań niepożądanych związanych z kortykosteroidami. Ponadto badania wykazały wpływ wysokich i niskich dawek kortykosteroidów na całkowity koszt roczny – wzrost HCRU, kosztów i powikłań był bardziej wyraźny przy wyższych dawkach kortykosteroidów.

SLR obejmujące humanistyczne i ekonomiczne obciążenie przewlekłego stosowania kortykosteroidów, opisane wcześniej w tym dokumencie, zostało wykorzystane jako źródło dowodu w celu zdefiniowania dodatkowych kosztów związanych z konsekwencjami przewlekłego systemowego stosowania kortykosteroidów. Spośród badań włączonych do SLR wybrano dwa badania przeprowadzone w Szwecji i jedno w Wielkiej Brytanii w celu uwzględnienia w modelu dodatkowych kosztów związanych z konsekwencjami ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Koszty te odnoszą się do pacjentów otrzymujących duże lub małe dawki kortykosteroidy jako leczenie podtrzymujące. Średni koszt oszacowano na podstawie dawki kortykosteroidów, a dodatkowy koszt na cykl wśród użytkowników kortykosteroidów został uwzględniony w modelu (Tab. 36).

**Tab. 36. Powikłania przewlekłego stosowania kortykosteroidów, dodatkowy koszt na cykl.**

Dawki kortykosteroidów	Koszt na cykl [PLN]
Wysokie dawki (≥10 mg/dzień)	3 426,53
Niskie dawki (<10 mg/dzień)	1 614,43

## 2.5.6 Koszt leczenia ratunkowego

Koszt leczenia zaostrzeń gMG wymagających hospitalizacji i przełomów miastenicznych oszacowano, biorąc pod uwagę, że odsetek kohorty doświadczającej ostrego pogorszenia gMG wiąże się z innym zużyciem zasobów opieki zdrowotnej niż reszta kohorty. Dane wejściowe (koszt zaostrzenia gMG na zdarzenie i koszt przełomu miastenicznego na cykl) oszacowano na podstawie procedur wymaganych przez każdy stan zdrowia i ich ilości. Założenia te zostały potwierdzone przez polskich ekspertów klinicznych. Koszty zdefiniowano w rozbiu na składowe kosztów, które szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 13).

Koszt plazmaferezy stosowanej w ramach przełomu miastenicznego zdefiniowano w modelu podobnie jak w przypadku plazmaferezy stosowanej jako odrębnej terapii, tj. jako podawanej w ramach świadczenia 5.53.01.0000938 (Plazmafereza lecznicza). Koszt uwzględniony w modelu przypisano dla tego świadczenia zgodnie z danymi z załącznika nr 1c do zarządzenia nr 21/2023/DSOZ z dnia 31 stycznia 2023 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych przyjęto założenie, że jeden cykl plazmaferezy składa się z 5 zabiegów.

W przypadku kosztu immunoglobulin przyjęto dane kosztowe opierające się na średnim koszcie mg substancji w grupie limitowej „1066.0, Immunoglobulinum humanum” obliczonym na podstawie danych z obowiązującego Obwieszczenia MZ. Zużycie zasobów immunoglobulin stosowanych w przełomie miastenicznym przyjęto za autorami modelu.

W przypadku plazmaferezy oraz terapii immunoglobulinami stosowanych w przełomie miastenicznym względny odsetek pacjentów przypisanych do wymienionych terapii zdefiniowano na podstawie rozkładu pacjentów stosujących te substancje w połączeniu z leczeniem standardowym (36,51% oraz 63,49% odpowiednio w przypadku plazmaferezy oraz immunoglobulin).

Koszt kortykosteroidów podawanych dożylnie oraz związany ze zwiększeniem ich dawki oszacowano w oparciu o koszt za mg według danych z najnowszego Obwieszczenia MZ oraz na danych sprzedażowych NFZ za listopad 2022. Zużycie zasobów zdefiniowano przy pomocy opinii ekspertów klinicznych.

Koszty oraz częstość wizyt specjalistycznych zdefiniowano na jednakowym poziomie dla kryzysów miastenicznych oraz zaostrzeń choroby. Częstość wizyt przyjęto jako założenie o potrzebie odbycia jednej wizyty specjalistycznej na epizod zaostrzenia gMG lub przełomu miastenicznego. Koszt wizyty u neurologa zdefiniowano jako koszt świadczenia 5.30.00.0000012 (W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu) zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 12/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Koszty hospitalizacji podobnie jak koszty wizyt specjalistycznych zostały przyjęte w modelu na tym samym poziomie zarówno dla przełomu miastenicznego jak i zaostrzeń choroby. Założono, że hospitalizacja w przypadku wystąpienia przełomu miastenicznego obejmuje

5 dni na oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAiT) oraz 7 dni hospitalizacji związanej z niewydolnością oddechową. Wartość punktową hospitalizacji przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1ts do zarządzenia nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. dla świadczenia 5.53.01.000503 (Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38pkt) oraz w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. w przypadku świadczenia 5.51.01.0004052 (Niewydolność oddechowa). Liczbę dni dla poszczególnych hospitalizacji przyjęto na podstawie danych literaturowych, tj. publikacji Kiphuth 2010 oraz danych ze statystyk NFZ. W przypadku hospitalizacji związanej z wystąpieniem zaostrzenia gMG przyjęto koszt dwóch grup JGP: A32F CHOROBY MIĘŚNI < 66 R.Ż. i A32E CHOROBY MIĘŚNI > 65 R.Ż. uśredniony liczbą hospitalizacji. Średnią liczbę dni hospitalizacji również zważono liczbą hospitalizacji. Wartość punktową świadczenia przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. Pozostałe kategorie kosztów zostały wyzerowane ze względu fakt, że objęte zostały w ramach kosztów hospitalizacji.

Podsumowanie kosztów przełomu miastenicznego oraz zaostrzenia choroby w rozbiciu na kategorie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 38).

Tab. 37 Koszt przełomu miastenicznego oraz zaostrzenia.

Składowa kosztów	Przełom miasteniczny				Zaostrzenie			
	Odsetek pacjentów	Liczba jednostek (n)	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Odsetek pacjentów (%)	Liczba jednostek (n)	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Perspektywa NFZ								
Plazmafereza	36,5%	5,00	3 840,00	7 009,10	0,0%	n.d.	n.d.	0,00
Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg)	63,5%	5,00	2 551,50	8 100,28	0,0%	n.d.	n.d.	0,00
Zwiększona dawka kortykosteroidów	100,0%	1124,55	0,42	473,97	100,0%	1562,15	0,42	658,41
Wizyta u neurologa	100,0%	1,00	75,00	75,00	100,0%	1,00	75,00	75,00
Karetka*	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Opieka w nagłych wypadkach*	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Hospitalizacja	100,0%	1,00	32 195,00	32 195,00	100,0%	1,00	4 068,82	4 068,82
Intensywna opieka / wsparcie narządów**	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Ocena i monitorowanie tlenu**	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Urządzenia CPAP i BiPAP**	85,0%	1,00	0,00	0,00	0,0%	1,00	0,00	0,00
Ocena nieinwazyjnego wsparcia wentylacji**	15,0%	1,00	0,00	0,00	50,0%	1,00	0,00	0,00
Tracheostomia**	63,8%	1,00	0,00	0,00	0,0%	1,00	0,00	0,00
<b>Koszt całkowity, PLN</b>				<b>47 853,35</b>				<b>4 802,23</b>
Perspektywa wspólna								
Plazmafereza	36,5%	5,00	3 840,00	7 009,10	0,0%	n.d.	n.d.	0,00
Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg)	63,5%	5,00	2 551,50	8 100,28	0,0%	n.d.	n.d.	0,00

Zwiększona dawka kortykosteroidów	100,0%	1124,55	1,01	1 140,33	100,0%	1562,15	1,01	1 584,07
Wizyta u neurologa	100,0%	1,00	75,00	75,00	100,0%	1,00	75,00	75,00
Karetka*	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Opieka w nagłych wypadkach*	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Hospitalizacja	100,0%	1,00	32 195,00	32 195,00	100,0%	1,00	4 068,82	4 068,82
Intensywna opieka / wsparcie narządów**	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Ocena i monitorowanie tlenu**	100,0%	1,00	0,00	0,00	100,0%	1,00	0,00	0,00
Urządzenia CPAP i BiPAP**	85,0%	1,00	0,00	0,00	0,0%	1,00	0,00	0,00
Ocena nieinwazyjnego wsparcia wentylacji**	15,0%	1,00	0,00	0,00	50,0%	1,00	0,00	0,00
Tracheostomia**	63,8%	1,00	0,00	0,00	0,0%	1,00	0,00	0,00
<b>Koszt całkowity, PLN</b>				<b>48 519,71</b>				<b>5 727,89</b>

\*Wartość zryczałtowana; \*\*Koszty uwzględnione w koszcie hospitalizacji

CPAP - stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. continuous positive airway pressure); BiPAP - dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. biphasic positive airway pressure); IVIG - immunoglobuliny dożylnie (ang. intravenous immunoglobulins)

**Tab. 38. Koszt leczenia ratunkowego związanego z miastenią.**

Zdarzenie	Koszt - perspektywa NFZ [PLN]	Koszt - perspektywa wspólna [PLN]
Przełom miasteniczny (na cykl)	47 853,35	48 519,71
Zaostrzenie gMG (na zdarzenie)	4 802,23	5 727,89

gMG - uogólniona miastenia (ang. *generalized myasthenia gravis*); NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

## 2.5.7 Koszt związany ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia

Koszt jednostkowy (jednorazowy) każdego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. związanego z leczeniem stosuje się na zdarzenie do odsetka kohorty, w której wystąpiło każde odpowiednie zdarzenie niepożądane w każdym cyklu analizy.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe*, w załączonym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (patrz Tab. 39) podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP

**Tab. 39. Koszt zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2020 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2020 roku	Koszty (koszt grup JGP z zarządzenia nr 21/2023/DSOZ załącznik 1)	Koszt - wg leczenia AE 3+
Infekcja	S56 POSOCZNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	17 381	12	8 266,00 zł	8 266,00 zł
Astenia (zmęczenie)	A87 INNE CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO	28 400	4	3 554,00 zł	3 554,00 zł
Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym zakrzepica)	E55 ZAKRZEPICA ŻYL GŁĘBOKICH	3 702	5	2 802,00 zł	5 754,06 zł
	Q66 CHOROBY NACZYŃ	28 759	4	3 154,00 zł	
	E02 INNE ZABIEGI KARDIOCHIRURGICZNE > 17 R.Ż. *	1 255	7	22 503,00 zł	
	E04 POMOSTOWANIE NACZYŃ WIEŃCOWYCH Z PLASTYKĄ *	279	14	42 057,00 zł	
	E10 OZW - DIAGNOSTYKA INWAZYJNA *	9 056	4	4 161,00 zł	
	E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI *	10 663	5	15 735,00 zł	
	E12G OZW - LECZENIE INWAZYJNE *	38 091	4	9 898,00 zł	
	E15 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW *	3 196	9	13 742,00 zł	
	E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	8 240	5	3 400,00 zł	
	E17G OZW - LECZENIE ZACHOWAWCZE	4 042	3	2 941,00 zł	



Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2020 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2020 roku	Koszty (koszt grup JGP z zarządzenia nr 21/2023/DSOZ załącznik 1)	Koszt - wg leczenia AE 3+
	E23G ANGIOPLASTYKA WIĘCOWA Z IMPLANTACJĄ JEDNEGO STENTU *	24 889	2	5 245,00 zł	
	E24G ANGIOPLASTYKA WIĘCOWA Z IMPLANTACJĄ NIE MNIEJ NIŻ 2 STENTÓW LUB WIELONACZYNIOWA *	14 706	2	7 718,00 zł	
	E26 ANGIOPLASTYKA WIĘCOWA BALONOWA *	2 293	2	4 459,00 zł	
	E27 KORONAROGRAFIA I INNE ZABIEGI INWAZYJNE *	61 298	1	2 419,00 zł	
	E29 ANGIOPLASTYKA WIĘCOWA BALONOWA (DEB) *	1 225	2	6 682,00 zł	
Zaburzenia pracy powiek	B98A LECZENIE ZACHOWAWCZE OKULISTYCZNE > 17 R.Ż.	8 874	4	2 339,00 zł	2 339,00 zł
Mialgia	A32E CHOROBY MIĘŚNI > 65 R.Ż.	556	7	4 902,00 zł	4 068,82 zł
	A32F CHOROBY MIĘŚNI < 66 R.Ż.	881	5	3 543,00 zł	
Ból głowy lub ból proceduralny	A59 BÓLE GŁOWY	7 083	4	1 712,00 zł	1 712,00 zł
AE związane z przewodem pokarmowym	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	48 418	3	1 830,00 zł	1 830,00 zł
Inne	S55E GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA > 65 R.Ż.	480	6	2 206,00 zł	1 722,79 zł
	S55F GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA < 66 R.Ż.	1801	3	1 594,00 zł	

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

## 2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników modelu na zmienność parametrów wejściowych, przeprowadzono serie jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których kluczowe parametry modelu zmieniały się pojedynczo wokół ich wartości bazowych. Jeśli SE nie było raportowane, 10% wartości bazowej zastosowano jako zamiennik dla SE. Każdy parametr został zmieniony, aby ocenić wpływ na przyrostowe LY, QALY i koszty. Wysokie i niskie wartości użyte w jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 40 i

Tab. 41.









[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu oceny odporności modelu na niepewności parametrów. W PSA przeprowadzono 1000 symulacji (wartość możliwa do sparametryzowania przez użytkownika w komórce L13 arkusza "PSA"), w których parametry modelu zmieniano jednocześnie poprzez losowe pobieranie próbek z hipotetycznych rozkładów. Rozkłady zastosowane dla każdej zmiennej w PSA są podane w modelu.

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

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

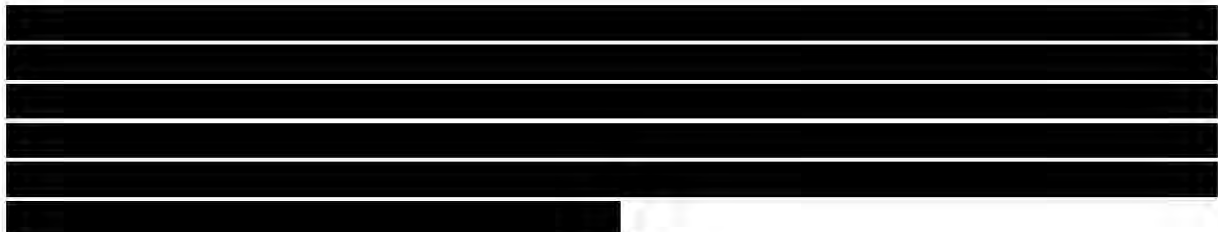
W przypadku przypisania SoC skuteczności efgartigimodu alfa tj. przyjęcia po stronie SoC danych z zakresu skuteczności leczenia efgartigimodem alfa, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

## 2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano efgartigimod alfa stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów [AEK Vyvgart®], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2021 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące lek efgartigimod alfa i dowodzące jego skuteczności. Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

## 2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której oceniano efgartigimod alfa stosowany w populacji pacjentów z uogólnioną postacią miastenii. Populacja brana pod uwagę w analizie była szersza niż wskazana we wniosku - pacjenci z przeciwciałami anty-AChR oraz bez nich.





### 3 Wyniki

#### 3.1 Efgartigimod alfa vs terapia standardowa

##### 3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 42 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała

[Redacted text block]

Cena zbytu netto obliczona dla leku efgartigimod alfa (Vyvgart®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (175 926 PLN/QALY), wynosi

[Redacted text block]

[Redacted table header]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 43 Wyniki analizy scenariuszowej: efgartigimod alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ.

	2020						2021						
	Q	W	W	W	W	W	Q	W	W	W	W	W	
Wzrost gospodarczy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora prywatnego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora publicznego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora przemysłowego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora rolniczego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora budowlanego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora transportowego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora energetycznego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora informatycznego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora zdrowotnego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora edukacyjnego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora kulturalnego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora rekreacyjnego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora sportowego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora turystycznego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług finansowych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług profesjonalnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług społecznych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług zdrowotnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług edukacyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług kulturalnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług rekreacyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług sportowych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług turystycznych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług finansowych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług profesjonalnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług społecznych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług zdrowotnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług edukacyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług kulturalnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług rekreacyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług sportowych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost sektora usług turystycznych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> Wyniki dla scenariusza Q zostały obliczone poprzez ręczną zmianę ustawień modelu ekonomicznego.























[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]

Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: efgartigimod alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna.

[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]

<sup>2</sup> Wyniki dla scenariusza Q zostały obliczone poprzez ręczną zmianę ustawień modelu ekonomicznego.

















!												
	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!
!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!	!









[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]

### 3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

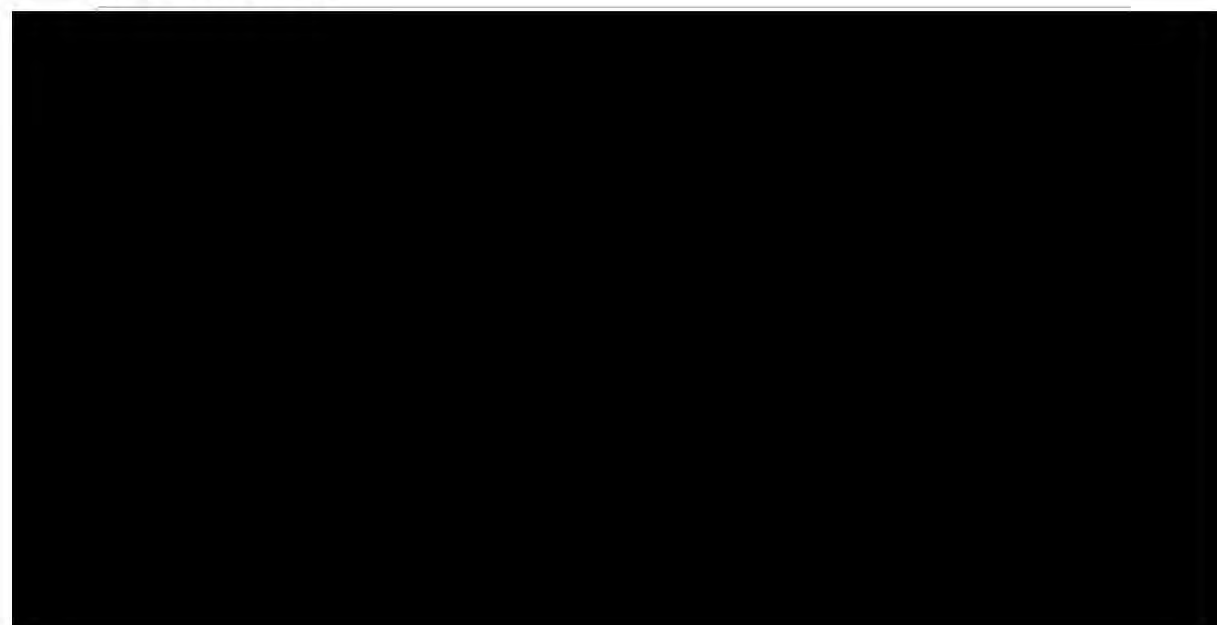
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 6 i Rys. 7 w przypadku perspektywy NFZ oraz Rys. 8 i Rys. 9 w przypadku perspektywy wspólnej. [REDACTED]



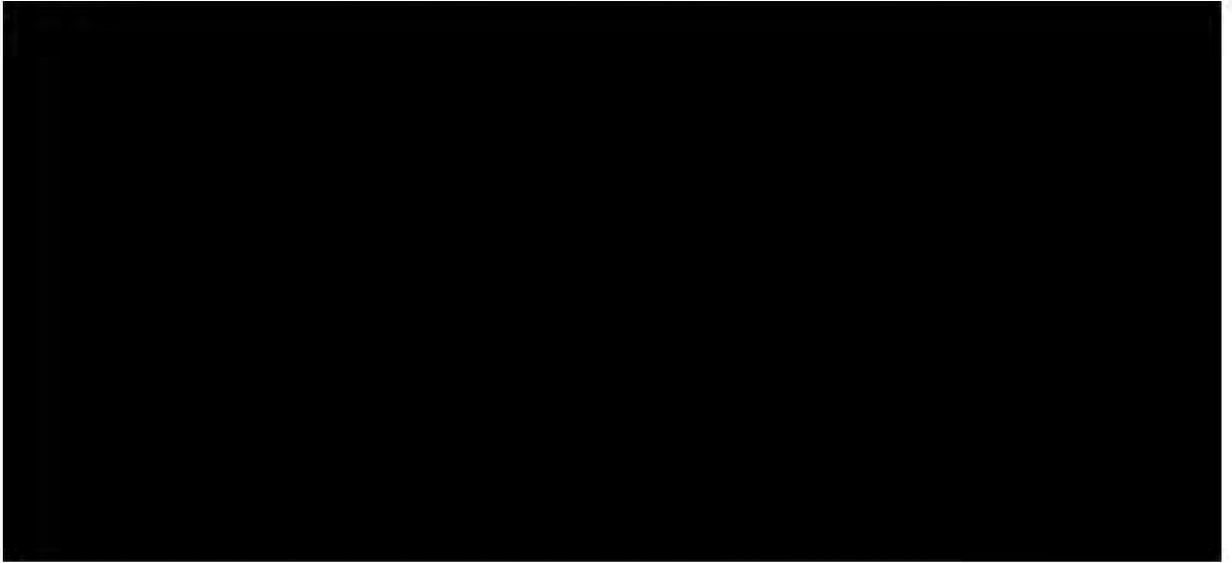
Rys. 6 Wykres rozrzutu dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ.



Rys. 7 Krzywa akceptowalności dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ.



Rys. 8 Wykres rozrzutu dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna.



Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna.



## 4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- W dostarczonym przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznym brak jest możliwości wygenerowania wyników dla scenariusza obejmującego brak dyskontowania efektów i kosztów. W celu wykonania tej analizy ręcznie zmieniono wartości dotyczące dyskontowania znajdujące się w arkuszu „*Settings*” modelu ekonomicznego.
- W adaptowanym modelu nie uwzględniono perspektywy społecznej co wynika z faktu, że w Polsce, zgodnie z Ustawą refundacyjną, analizę ekonomiczną należy wykonać w dwóch wariantach: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.
- W modelu wykorzystano dekrement użyteczności związany z zaostrzeniem choroby przyjęty dla stanu zdrowia całkowicie odrębnego w przebiegu klinicznym do zaostrzenia miastonii (autorzy modelu przyjęli wartość dla zaostrzenia przewlekłego alergicznego nieżyty nosa). To podejście zostało uzasadnione koniecznością stosowania dużych dawek kortykosteroidów i hospitalizacji w obu stanach. Jednocześnie wartość ta ma praktycznie nieistotne znaczenie dla wyników modelu (wyzerowanie tej wartości zmienia wynik inkrementu QALY na 4 miejscu po przecinku. Wydaje się, że przyjęte przez autorów modelu rozwiązanie nie ma sensu merytorycznego skoro model operuje wartościami użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.
- Model jest bardzo wrażliwy na zmiany norm użyteczności - w związku z tym wykorzystano normy i zestawy użyteczności dla populacji szkockiej zgodnie z założeniami modelu dostarczonymi przez wnioskodawcę. Należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi, adaptując model ekonomiczny wykorzystujący do oszacowania kwestionariusz EQ-5D, należy w miarę możliwości posługiwać się zestawami użyteczności opracowanymi dla polskiej populacji. Jednakże w tym wypadku jest to niemożliwe, gdyż zbyt mocno ingeruje w uzyskiwane wyniki.
- Miastenia jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną a model szacuje efektywność kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując głównie na wynikach badania ADAPT, którego horyzont obserwacji wynosił 10 tygodni. Jednym z najistotniejszych parametrów modelu są konsekwencje stosowania steroidoterapii, które nie były bezpośrednio przedmiotem oceny w badaniu ADAPT. Konsekwencje steroidoterapii są bardzo zróżnicowane i zmienne osobniczo, w tym mogą zależeć od współistniejących predyspozycji osobniczych, które trudno odzwierciedlić w modelu ekonomicznym.
- Modelowy przypadek bazowy szacuje liczbę fiolek efgartigimodu alfa na podstawie rozkładu masy europejskiej populacji pacjentów z AChR-Ab+ w badaniu ADAPT, która wynosi około 80 kg. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania efgartigimodu alfa przyjmuje się, że osoby o wadze 80 kg przyjmują 2 fiołki leku. W związku z tym założono, że cała kohorta badana otrzymuje 2 fiołki leku.

- W celu oszacowania średniego odsetka pacjentów z kohorty terapii konwencjonalnej w stanie zdrowia MG-ADL  $\geq 10$  stosujących immunoglobuliny wykorzystano dane pochodzące od ekspertów, które są najbardziej prawdopodobne. Założono, iż pacjenci z kohorty terapii konwencjonalnej w stanach zdrowia MG-ADL  $< 5$ , MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 nie otrzymują terapii IVIg ze względu na to, że jest ona przeznaczona dla pacjentów będących w najcięższym stanie, u których inne leki nie przynoszą oczekiwanej poprawy klinicznej.

## 5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Vyvgart® finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Vyvgart®:

- 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (fiolka zawiera 400 mg efgartigimodu alfa).

[REDACTED]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia – Tice 2022. W Tice 2022 autorzy porównali efgartigimod alfa stosowany w połączeniu ze standardową opieką medyczną vs standardowa opieka medyczna. W ramach analizy Tice 2022 wykazano, że leczenie efgartigimodem alfa jest droższe od standardowej opieki medycznej, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR nie mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Stanach Zjednoczonych, a więc terapia efgartigimodem alfa nie jest w tym kraju kosztowo efektywna. Wartości zysku QALY w opracowaniu Tice 2022, są zbliżone do tych oszacowanych w niniejszej analizie.

[REDACTED]

[REDACTED]



## 6 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że koszt terapii efgartigimodem alfa stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholino (AChR-Ab+), [REDACTED]

[REDACTED] Analiza wykazała, że leczenie efgartigimodem alfa w połączeniu ze standardową terapią [REDACTED]

[REDACTED] co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z uogólnioną postacią miastonii gravis z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 27.02.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	16 769
#2	myasthenia gravis[tw]	19 928
#3	#1 OR #2	20 532
#4	generalized[tw]	176 668
#5	gMG[tw]	791
#6	#4 OR #5	177 320
#7	#3 AND #6	1 372
#8	Euroqol[tw]	7 896
#9	EQ-5D[tw]	11 891
#10	#8 OR #9	15 377
#11	#7 AND #10	3

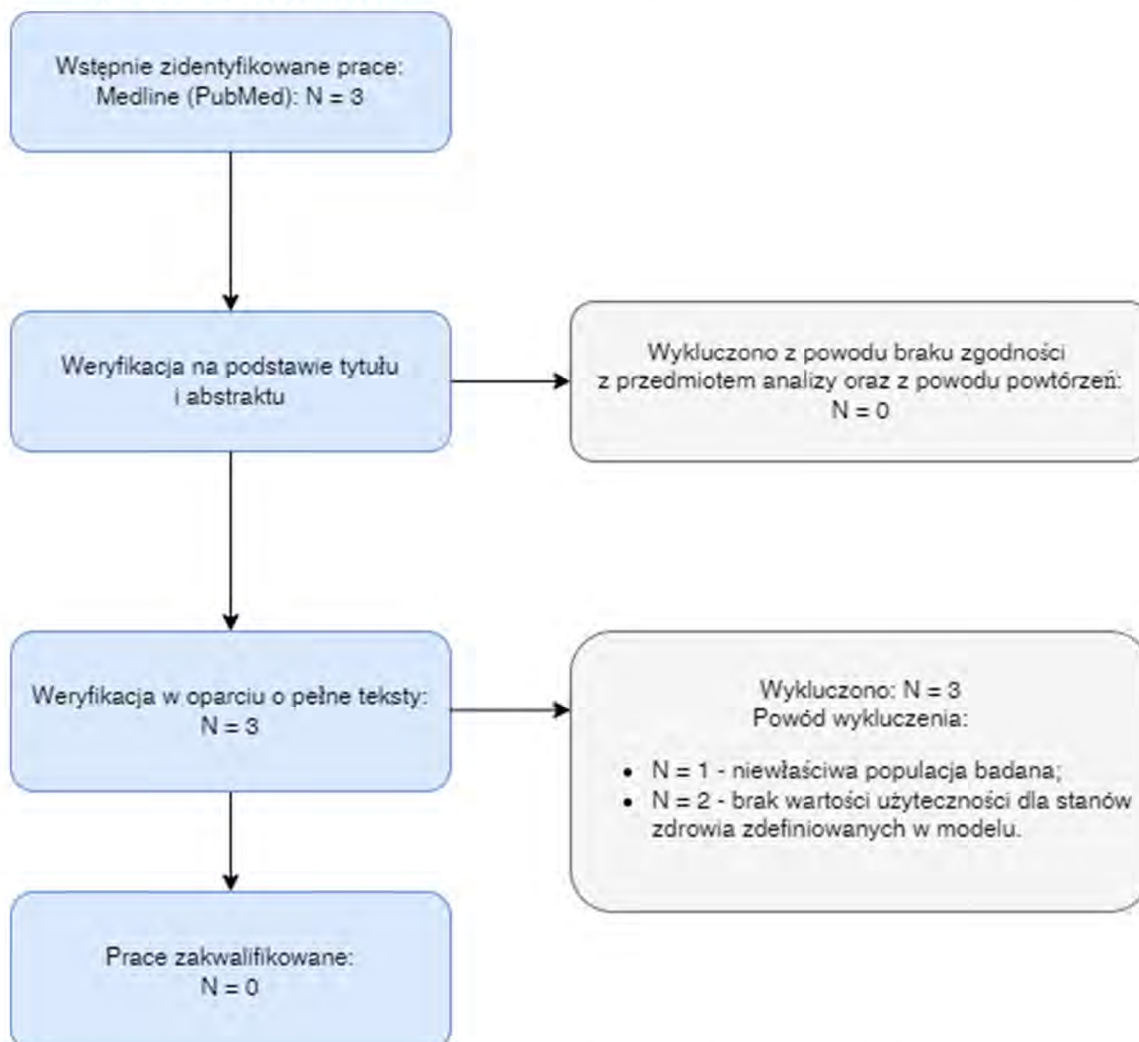
## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 3 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi

selekcji prac. Po wstępnej analizie 3 prace zostały wytypowane do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy nie włączono żadnej pracy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 10.

**Rys. 10 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W poniższej tabeli zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

**Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
De Meel 2020	de Meel RHP, Barnett C, Bril V, Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Myasthenia Gravis Impairment Index: Sensitivity for Change in Generalized Muscle Weakness. J Neuromuscul Dis. 2020;7(3):297-300	Niewłaściwa populacja - pacjenci z postacią zarówno uogólnioną jak i oczną miasteni

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Andersen 2021	Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. J Neurol. 2022 Jun;269(6):3086-3093	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu (publikacja zawiera jedynie raportowaną wartość użyteczności dla uogólnionej miastonii)
Sacca 2023	Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinis D, Chirolu S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). J Neurol. 2023 Jan 4.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu (publikacja zawiera jedynie raportowaną wartość użyteczności dla uogólnionej miastonii)

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania efgartigimodu alfa z kosztami i efektami stosowania standardowej opieki medycznej. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne, lub same koszty stosowania efgartigimodu alfa z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 27.02.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod[tw]	50
#2	Vyvgart[tw]	3
#3	ARGX-113[tw]	5
#4	#1 OR #2 OR #3	50
#5	Economics [MeSH]	656 569

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Economic* [Text Word]	782 118
#7	cost [Text Word]	614 608
#8	#5 OR #6 OR #7	1 418 944
#9	#4 AND #8	3

**Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 15.11.2022.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Efgartigimod	74
#2	Vyvgart	0
#3	ARGX-113	29
#4	#1 OR #2 OR #3	82
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	17 298
#6	Economic*	38 810
#7	cost*	97 041
#8	#5 OR #6 OR #7	112 597
#9	#4 AND #8	5

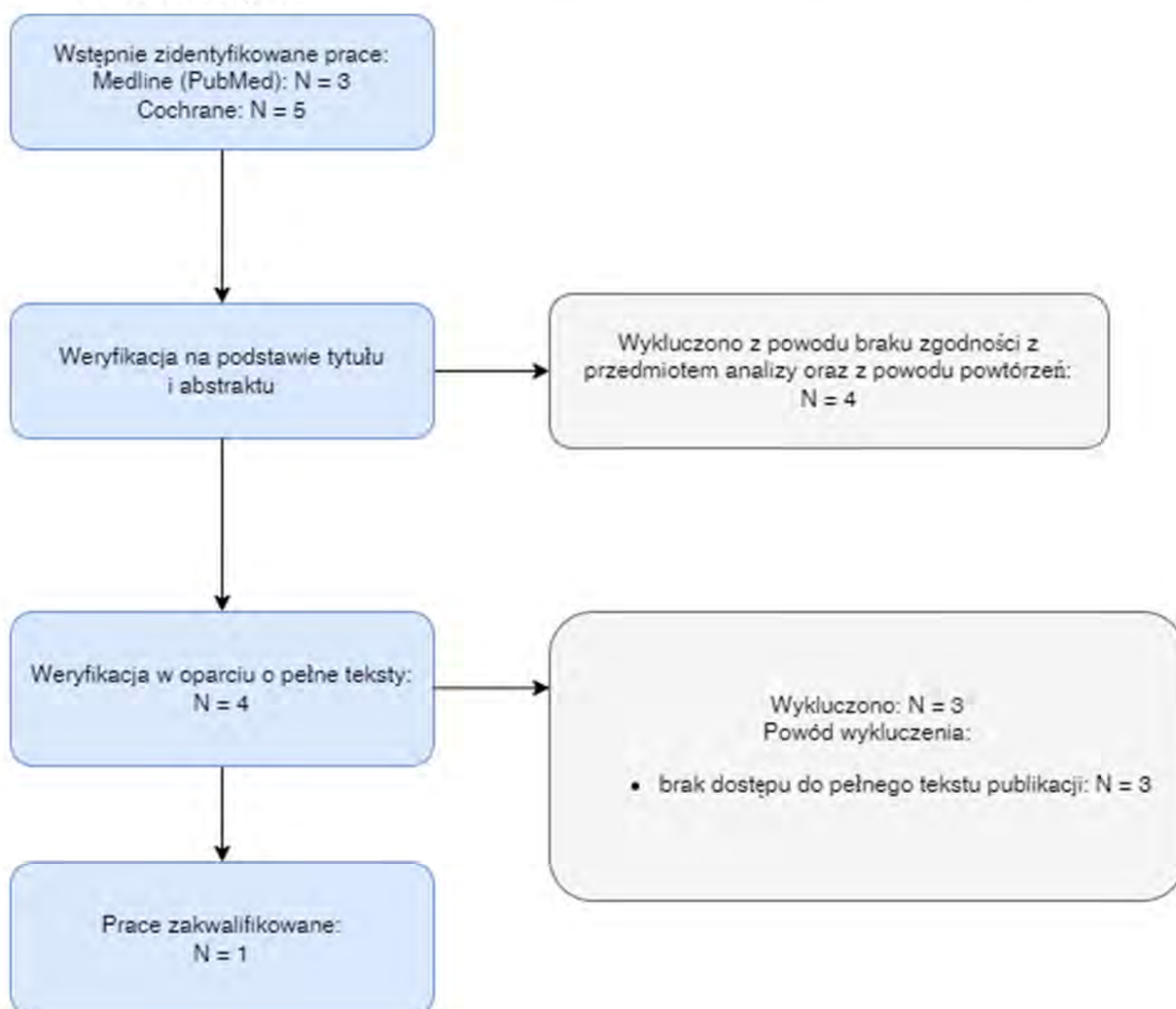
## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 8 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, w której oceniano koszty i efekty terapii efgartigimodem alfa z kosztami i efektami stosowania standardowej opieki medycznej, zarówno w populacji szerszej niż ta wskazana we wniosku (pacjenci z przeciwciałami anti-AChR oraz bez nich).

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 11.

**Rys. 11 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

**Tab. 49. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
Tice 2022	Tice JA, Touchette DR, Lien PW, Agboola F, Nikitin D, Pearson SD. The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jan;28(1):119-124

**Tab. 50 Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Dos Santos 2022	Dos Santos JBR, Gomes RM, da Silva MRR. Abdeg technology for the treatment of myasthenia gravis: efgartigimod drug experience. Expert Rev Clin Immunol. 2022 Sep;18(9):879-888	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Qi 2022	Qi C, Wang J, Yang H, Gelinas D, Brauer E, Du M, Sun R, Phillips G; EE121 Numbers Needed to Treat and Costs per Improved Outcome Among Treatments for Myasthenia Gravis; Value in health, 2022, 25(7), S358-; 2022 Issue 10	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Sacca 2022	Sacca F, Dewilde S, Nivelles E, Qi C, Jacob S, Meisel A, Palace J, Claeys K, Mantegazza R, Paci S, Phillips G; Combining Clinical Trial and Realworld Data to Model the Benefit of Efgartigimod on Productivity Losses; Journal of neuromuscular diseases, 2022, 9, S108-S109; 2022 Issue 10	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

## Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia – Tice 2022. Populacja analizowana w analizie była szersza niż wskazana we wniosku - pacjenci z przeciwciałami anti-AChR oraz bez nich. W Tice 2022 autorzy porównali efgartigimod alfa stosowany w połączeniu ze standardową opieką medyczną vs standardowa opieka medyczna. W ramach analizy Tice 2022 wykazano, że leczenie efgartigimodem alfa jest droższe od standardowej opieki medycznej, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR nie mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Stanach Zjednoczonych, a więc terapia efgartigimodem alfa nie jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

**Tab. 51. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	Tice 2022
Wskazanie	Pacjenci z gMG, w tym pacjenci z przeciwciałami anti-AChR lub bez nich
Kraj	Stany Zjednoczone
Porównanie	Efgartigimod alfa + standardowa opieka medyczna vs standardowa opieka medyczna
Perspektywa	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych
Źródło danych klinicznych	Badanie ADAPT
Stany wyróżnione w modelu	Niepostępująca MG na (wstępnym) leczeniu, postępująca MG na (wstępnym) leczeniu, niepostępująca MG bez leczenia, zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie Barnett 2019
Horyzont obserwacji	2-letni horyzont obserwacji
Długość cyklu	4 tygodnie
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY <b>vs standardowa opieka medyczna</b> Różnica kosztów: 597 900 \$ Różnica QALY: 0,29 ICER: 2 076 000 \$/QALY



---

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); MG - miastenia gravis (ang. *myasthenia gravis*); gMG - uogólniona postać miastonii gravis (ang. *generalized myasthenia gravis*); anty-AChR - przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *antibodies against the acetylcholine receptor*)

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywni	Nie	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3, 5%.	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnioną postacią miasteni z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholiny, leczonych glikokortykosteroidem w dużych dawkach w terapii skojarzonej z innym lekiem immunosupresyjnym	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	Standard opieki (SoC)	Nie	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.2
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
Wiek [lata]	46,93	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie ADAPT, rozdział 1.3
Odsetek kobiet [%]	66,7		
Waga [kg]	80,57		
<b>Parametry dotyczące skuteczności leczenia</b>			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.1
<b>Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</b>			
AE	Zdarzenia niepożądane 3. oraz 4. stopnia nasilenia; różna częstotliwość występowania w zależności od typu AE oraz ramienia leczenia Efgartigimod alfa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcja - 0,004,</li> <li>• Astenia (zmęczenia) - 0,000,</li> <li>• Zaburzenia sercowo-naczyniowe w tym zakrzepica) - 0,000,</li> <li>• Zaburzenia pracy powiek - 0,000,</li> <li>• Mialgia - 0,002,</li> <li>• Ból głowy lub ból proceduralny - 0,002,</li> <li>• Zaburzenia przewodów pokarmowych - 0,002,</li> <li>• Inne - 0,009;</li> </ul> SoC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcja - 0,002,</li> <li>• Astenia (zmęczenia) - 0,002,</li> <li>• Zaburzenia sercowo-naczyniowe w tym zakrzepica) - 0,002,</li> <li>• Zaburzenia pracy powiek - 0,002,</li> <li>• Mialgia - 0,000,</li> </ul>	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie ADAPT, rozdział 2.3.1.6

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból głowy lub ból proceduralny - 0,002,</li> <li>Zaburzenia przewodzenia pokarmowego - 0,000,</li> <li>Inne - 0,007.</li> </ul>		
<b>Wartości użyteczności</b>			
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	Efgartigimod alfa: <ul style="list-style-type: none"> <li>MG-ADL &lt;5 - 0,83,</li> <li>MG-ADL 5-7 - 0,77,</li> <li>MG-ADL 8-9 - 0,70,</li> <li>MG-ADL ≥10 - 0,62.</li> </ul> SoC: <ul style="list-style-type: none"> <li>MG-ADL &lt;5 - 0,72,</li> <li>MG-ADL 5-7 - 0,66,</li> <li>MG-ADL 8-9 - 0,59,</li> <li>MG-ADL ≥10 - 0,51.</li> </ul> Przełom miasteczniczy - 0,46.	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie ADAPT, wartości EQ-5D dla populacji szkockiej, badanie MyRealWorld MG; rozdział 2.4.2
Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami	Zaostrzenie - -0,16, Zażywanie wysokiej dawki kortykosteroidów - -0,18, Zażywanie niskiej dawki kortykosteroidów - -0,07.	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Van Wilder 2019, Sullivan 2017, Bexelius 2013; rozdział 2.4.3
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
Koszty leku	Perspektywa NFZ: ██████████ IVIG - 38 910,38 PLN/cykl Kortykosteroidy - 5,96 PLN/cykl AChEi - 108,06 PLN/cykl NSIST - 23,15 PLN/cykl Terapia konwencjonalna (mix) - 112,59 PLN/cykl  Perspektywa wspólna: ██████████ IVIG - 38 910,38 PLN/cykl Kortykosteroidy - 14,34 PLN/cykl AChEi - 114,36 PLN/cykl NSIST - 45,31 PLN/cykl Terapia konwencjonalna (mix) - 133,19 PLN/cykl	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.1
Koszty podania	Efgartigimod alfa IV - 486,72 PLN IVIG - 2 433,60 PLN	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ, rozdział 2.5.1
Koszty monitorowania pacjenta	86,01 PLN/cykl	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Zarządzenie Nr 175/2022/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ; rozdział 2.5.4
Koszty zaostrzeń	Perspektywa NFZ: 4 802,23 PLN/zdarzenie  Perspektywa wspólna: 5 727,89 PLN/zdarzenie	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.6

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Koszty komplikacji związanych z użyciem kortykosteroidów	Koszt w zależności od dawki kortykosteroidów: <ul style="list-style-type: none"> <li>wysoka dawka - 3 426,53 PLN/cykl,</li> <li>niska dawka - 1 614,43 PLN/cykl.</li> </ul>	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.5
Koszty przełomu miastenniczego	Perspektywa NFZ: 47 853,35 PLN/cykl  Perspektywa wspólna: 48 519,71 PLN/cykl	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.6
Koszty zdarzeń niepożądanych	Infekcja - 8 266,00 PLN Astenia (zmęczenie) - 3 554,00 PLN Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym zakrzepica) - 5 754,06 PLN Zaburzenia pracy powiek - 2 339,00 PLN Mialgia - 4 068,82 PLN Ból głowy lub ból proceduralny - 1 712,00 PLN AE związane z przewodem pokarmowym - 1 830,00 PLN Inne - 1 722,79 PLN	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Dane JGP za rok 2020, zarządzenie nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ; rozdział 2.5.7

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; IVIG - immunoglobuliny dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulins*); AChEi - inhibitor acetylocholinesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitor*); NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *nonsteroidal immunosuppressive therapy*); IV - dożylnie (ang. *intravenous*)

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie efgartigimodu alfa względem standardowej opieki (SoC). Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie podpięto w arkuszach „Costs”, „HCRU&Cost data”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „Mortality Table”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe oraz podsumowujące wyniki (oznaczone kolorem zielonym):
  - *Intro* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
  - *Results, OWSA, PSA* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;
  - *Settings, Clinical, HRQoL* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
  - *Costs* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych uwzględnionych w modelu;
  - *AEs* – arkusz zawierający podsumowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem pomarańczowym i żółtym):
  - *Dane kosztowe* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
  - *Dane DGL - apteka* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym;
  - *Dane DGL - PL* - dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w programach lekowych;
  - *Dane z ankiet ekonomia* - arkusz zawierający dane pochodzące z ankiety ekspertów klinicznych;
- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem szarym i czerwonym):
  - *PSA\_data, OWSA\_data* – arkusze zawierające dane i obliczenia dotyczące PSA i OWSA;

- *LookUps* – arkusz kontrolny ze wszystkimi definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
- *Clinical data, HRQoL data, HCRU&Cost data* - arkusze zawierające dane kliniczne oraz kosztowe uwzględniane w modelu;
- *HS chart* - arkusz zawierający graficzne przedstawienie rozkładu kohorty według stanu zdrowia w horyzoncie czasowym analizy, według ramienia leczenia;
- *Chronic CS impact* - arkusz zawierający dane dotyczące użycia kortykosteroidów;
- *Markov Efga, Markov SoC, ToT, Trans matrix efga* – arkusze zawierające obliczenia;
- *Mortality Table* - arkusz zawierający tablice śmiertelności.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu „PSA”) oraz deterministyczną analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu „OWSA”). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako Run PSA) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu „PSA” w komórce L13 należy podać liczbę iteracji (domyślnie 1 000). Czas takiej analizy to kilka minut.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako Run OWSA) umieszczono w arkuszu „OWSA”. Czas trwania takiej analizy to około kilku minut.

## Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

Leki stosowane w standardowej opiece medycznej

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

--	--	--

**Terapie stosowane w połączeniu ze SoC**

[Redacted text]

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

**Definicja wysokiej dawki GKS**

[Redacted text]

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

**Redukcja wysokiej dawki GKS w zależności od MG-ADL**

[Redacted text]

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

**Odsetek pacjentów na wysokiej dawce GKS w zależności od MG-ADL**



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Droga podania**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Charakter terapii**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

**Dawkowanie**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Odsetek pacjentów stosujących Ig przewlekle w zależności o MG-ADL**

[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]

Leki stosowane w standardowej opiece medycznej

[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]


**Terapie stosowane w połączeniu ze SoC**

[Redacted text]

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

**Definicja wysokiej dawki GKS**

[Redacted text]

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

**Redukcja wysokiej dawki GKS w zależności od MG-ADL**

[Redacted text]

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

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

**Odsetek pacjentów na wysokiej dawce GKS w zależności od MG-ADL**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Liczebność populacji objętej programem**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

**Droga podania**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Charakter terapii**

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

**Dawkowanie**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Odsetek pacjentów stosujących Ig przewlekle w zależności o MG-ADL**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Częstość wykonywania procedury plazmaferezy**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

**Monitorowanie leczenia i rutynowa terapia**

[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]

Liczebność populacji docelowej

[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]

<sup>8</sup> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html>

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 2015;277: 594–604. doi:10.1111/JOIM.12310



■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Przejęcie rynku przez Efgartigimod alfa**

[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]

<sup>11</sup> Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* Lancet Neurol; 2021;20: 526–536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9

<sup>12</sup> Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *J Clin Neuromuscul Dis.* J Clin Neuromuscul Dis; 2019;20: 173–181. doi:10.1097/CND.0000000000000257

--	--	--

[REDACTED]

**Leki stosowane w standardowej opiece medycznej**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Terapie stosowane w połączeniu ze SoC**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Definicja wysokiej dawki GKS**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

**Redukcja wysokiej dawki GKS w zależności od MG-ADL**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Odsetek pacjentów na wysokiej dawce GKS w zależności od MG-ADL**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Liczebność populacji objętej programem**

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

**Droga podania**

[Redacted text block]

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

**Charakter terapii**

[Redacted text block]

[Redacted]
[Redacted]

**Dawkowanie**

[Redacted text block]

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

**Odsetek pacjentów stosujących lg przewlekle w zależności o MG-ADL**

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Częstość wykonywania procedury plazmaferezy**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

**Monitorowanie leczenia i rutynowa terapia**

[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]

**Liczebność populacji docelowej**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

**Przejęcie rynku przez Efgartigimod alfa**



<sup>13</sup> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html>

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. *J Intern Med*; 2015;277: 594–604. doi:10.1111/JOIM.12310

<sup>16</sup> Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. *Lancet Neurol*; 2021;20: 526–536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9

<sup>17</sup> Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *J Clin Neuromuscul Dis*. *J Clin Neuromuscul Dis*; 2019;20: 173–181. doi:10.1097/CND.0000000000000257

[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]

Leki stosowane w standardowej opiece medycznej

[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]


**Terapie stosowane w połączeniu ze SoC**

[Redacted text block]


**Definicja wysokiej dawki GKS**

[Redacted text block]

--	--

**Redukcja wysokiej dawki GKS w zależności od MG-ADL**

[Redacted text block]

--	--



█	█
█	█
█	█
█	█ █ █

Odsetek pacjentów na wysokiej dawce GKS w zależności od MG-ADL

█  
█

█	█
█	█
█	█
█	█
█	█

Liczebność populacji objętej programem

█  
█  
█  
█

█	█
---	---

█  
█

█	█
---	---

Droga podania

█  
█

█	█
---	---

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

### Charakter terapii

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

### Dawkowanie

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Odsetek pacjentów stosujących Ig przewlekle w zależności o MG-ADL

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Częstość wykonywania procedury plazmaferezy

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

### Monitorowanie leczenia i rutynowa terapia

[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]

**Liczoność populacji docelowej**

[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]

<sup>18</sup> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html>

	[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]

Przejęcie rynku przez Efgartigimod alfa

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

<sup>19</sup> 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

<sup>20</sup> Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. *J Intern Med*; 2015;277: 594–604. doi:10.1111/JOIM.12310

<sup>21</sup> Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. *Lancet Neurol*; 2021;20: 526–536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9

<sup>22</sup> Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *J Clin Neuromuscul Dis*. *J Clin Neuromuscul Dis*; 2019;20: 173–181. doi:10.1097/CND.0000000000000257

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Terapie stosowane w połączeniu ze SoC

[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]

## Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu Markowa .....	11
Rys. 2 Podział pacjentów według skali MG-ADL. ....	27
Rys. 3 Odsetki pacjentów stosujących IVIg wg opinii poszczególnych ekspertów.....	27
Rys. 4 Odsetki pacjentów stosujących IVIg wg skali MG-ADL i opinii poszczególnych ekspertów.....	28
Rys. 5 Dopasowanie parametryczne krzywej ToT (dane z badań ADAPT i ADAPT+). ....	32
Rys. 6 Wykres rozrzutu dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ. ....	75
Rys. 7 Krzywa akceptowalności dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ. ...	75
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna. ....	76
Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla efgartigimodu alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna. ....	76
Rys. 10 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.....	82
Rys. 11 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	86

## Spis tabel

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów. ....	7
Tab. 2. Ceny Vyvgart®. ....	9
Tab. 3. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w grupie pacjentów leczonych efgartigimodem alfa (cykl 1).....	16
Tab. 4. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w grupie pacjentów leczonych efgartigimodem alfa (poza cyklem 1). ....	16
Tab. 5. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu zdrowia MG-ADL <5 do dowolnego innego stanu innego niż MG-ADL <5 od momentu wejścia w stan; ramię efgartigimod alfa (poza leczeniem) .....	17
Tab. 6. Prawdopodobieństwo przejścia u pacjentów bez leczenia dla stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 w pierwszym cyklu modelu poza leczeniem, ramię efgartigimodu alfa.....	17
Tab. 7. Prawdopodobieństwo poza leczeniem dla stanów zdrowia MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 i MG-ADL ≥10 w drugim cyklu modelu poza leczeniem, ramię efgartigimodu alfa. ....	18
Tab. 8. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas pierwszego cyklu modelu. ....	18
Tab. 9. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas drugiego cyklu modelu. ....	18
Tab. 10. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas trzeciego cyklu modelu.....	19
Tab. 11. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej podczas czwartego cyklu modelu. ....	19
Tab. 12. Macierz przejścia stosowana w ramieniu terapii konwencjonalnej w trakcie i po piątym cyklu modelu (matryca identyfikacji). ....	19
Tab. 13. Działania niepożądane w stopniu ≥3, które pojawiły się podczas leczenia (cała populacja; dane do analizy bezpieczeństwa).....	21
Tab. 14. Średnie współczynniki ryzyka dla śmiertelności w oparciu o wysokie i niskie dawki kortykosteroidów. ....	22
Tab. 15. Współczynniki modelu mieszanego użyte do wyprowadzenia wartości użyteczności według stanów zdrowia w analizie przypadku podstawowego (dane ADAPT). ....	23
Tab. 16. Wartości użyteczności według stanu zdrowia wyprowadzone z regresji modelu mieszanego - analiza przypadku podstawowego (dane ADAPT). ....	23
Tab. 17. Współczynniki modelu mieszanego użyte do wyprowadzenia wartości użyteczności według stanu zdrowia w analizie scenariuszowej (dane MyRealWorld MG). ....	24
Tab. 18. Wartości użyteczności według stanu zdrowia wyprowadzone z regresji modelu mieszanego - analiza scenariuszowa (dane MyRealWorld MG). ....	24
Tab. 19. Tymczasowy spadek wartości HRQoL przypadający na zaostrzenie choroby. ....	25



Tab. 20. Dekrement użyteczności związany z ogólnoustrojowym stosowaniem kortykosteroidów. ....	26
Tab. 21 Koszt leku - efgartigimod alfa. ....	26
Tab. 22 Koszt leku na cykl - efgartigimod alfa. ....	26
Tab. 23 Koszt leku na cykl - IVlg. ....	28
Tab. 24 Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie konwencjonalne. ....	29
Tab. 25. Podział kohorty pomiędzy terapie konwencjonalne. ....	29
Tab. 26. Koszt terapii standardowej, perspektywa NFZ. ....	29
Tab. 27 Koszt terapii standardowej, perspektywa wspólna. ....	30
Tab. 28. Koszt terapii konwencjonalnej na cykl.....	30
Tab. 29. Koszt podania. ....	31
Tab. 30. Koszt podania na cykl. ....	31
Tab. 31. Wartości AIC/BIC każdej funkcji parametrycznej. ....	32
Tab. 32 Odsetki zmniejszenia dawek kortykosteroidów po zastosowaniu efgartigimodu alfa. ....	33
Tab. 33. Średnia roczna częstotliwość wizyt kontrolnych według stanu zdrowia.....	33
Tab. 34. Koszt jednostkowy zasobów opieki zdrowotnej. ....	34
Tab. 35. Koszt monitorowania pacjenta na cykl. ....	34
Tab. 36. Powikłania przewlekłego stosowania kortykosteroidów, dodatkowy koszt na cykl. ....	34
Tab. 37 Koszt przełomu miastenicznego oraz zaostrzenia. ....	37
Tab. 38. Koszt leczenia ratunkowego związanego z miastenią. ....	39
Tab. 39. Koszt zdarzeń niepożądanych. ....	39
Tab. 40 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości, perspektywa NFZ. ....	41
Tab. 41 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości, perspektywa wspólna. ....	43
Tab. 42. Wyniki analizy podstawowej efgartigimod alfa + SoC vs SoC.....	48
Tab. 43 Wyniki analizy scenariuszowej: efgartigimod alfa + SoC vs SoC, perspektywa NFZ. ....	51
Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: efgartigimod alfa + SoC vs SoC, perspektywa wspólna. ....	62
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 27.02.2023. ....	81
Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności. ....	82
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 27.02.2023. ....	84
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 15.11.2022. ....	85
Tab. 49. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	86

Tab. 50 Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....	86
Tab. 51. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	87
Tab. 52 Wyniki dodatkowej ankiety telefonicznej.....	116

## Bibliografia

- ADAPT** Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):526-536.
- ADAPT+** Efgartigimod (ARGX-113-1705) Clinical Study Report (Interim Analysis 3): A Long-term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX 113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT+).2021.
- Alshekhlee 2009** Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009;72(18):1548-1554.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016. Dostęp on-line: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/>
- Ara i Brazier 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-518
- Argenx** Efgartigimod (ARGX-113-1704) Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT).2020
- Bexelius 2013** Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, et al. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus.* 2013;22(8):793-801
- Golicki 2019** Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics.* 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- Gummi 2019** Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60(6):693-699
- Hehir 2018** Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018;36(2):253-260.
- Howard 2017** Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, et al. 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;16(12):976-986
- Imai 2018** Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(5):513-517
- Johnson 2021** Johnson S, Katyal N, Narula N, Govindarajan R. Adverse Side Effects Associated with Corticosteroid Therapy: A Study in 39 Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Med Sci Monit.* 2021;27:e933296

<b>Landfeldt 2014</b>	Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study. <i>Neurology</i> . 2014;83(6):529-536
<b>Liu 2018</b>	Liu C, Wang Q, Qiu Z, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. <i>Neurol India</i> . 2017;65(3):518-524.
<b>Liu 2019</b>	Liu F, Wang Q, Chen X. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival. <i>BMC Neurol</i> . 2019;19(1):172
<b>Mandawat 2010</b>	Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. <i>Ann Neurol</i> . 2010;68(6):797-805
<b>Mandawat 2010</b>	Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. <i>Ann Neurol</i> . 2010;68(6):797-805.
<b>Mantegazza 2018</b>	Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2018;11:1756285617749134
<b>Movahedi 2016</b>	Movahedi M, Costello R, Lunt M, et al. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. <i>Eur J Epidemiol</i> . 2016;31(10):1045-1055
<b>MyRealWorld MG</b>	Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, et al. Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: protocol for a digital observational study (MyRealWorld MG). <i>BMJ Open</i> . 2021;11(7):e048198.
<b>MyRealWorld MG</b>	Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, et al. Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: protocol for a digital observational study (MyRealWorld MG). <i>BMJ Open</i> . 2021;11(7):e048198
<b>Neumann 2020</b>	Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. <i>Neurology</i> . 2020;94(3):e299-e313
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
<b>Office for National Statistics</b>	Office for National Statistics. National life tables, United Kingdom, period expectation of life, based on data for the years 2018-2020. 23 September 2021; <a href="https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/bulletins/nationallifetablesunitedkingdom/previousReleases">https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/bulletins/nationallifetablesunitedkingdom/previousReleases</a> . Accessed August 2022
<b>Ramos-Fransi 2015</b>	Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, et al. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. <i>Eur J Neurol</i> . 2015;22(7):1056-1061.
<b>Rath 2020</b>	Rath J, Brunner I, Tomschik M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> . 2020;267(4):1004-1011.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp online: <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074</a>

- Sakaguchi 2012** Sakaguchi H, Yamashita S, Hirano T, et al. Myasthenic crisis patients who require intensive care unit management. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):440-442
- Soleimani 2004** Soleimani A, Moayyeri A, Akhondzadeh S, et al. Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. *BMC Neurol*. 2004;4:12.
- Spillane 2014** Spillane J, Hirsch NP, Kullmann DM, et al. Myasthenia gravis--treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):171-173.
- Sullivan 2017** Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res*. 2017;26(4):1037-1058
- Thomsen 2020** Thomsen JLS, Andersen H. Outcome measures in clinical trials of patients with myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2020;11:596382
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Van Wilder 2019** Van Wilder L, Rammant E, Clays E, et al. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual Life Res*. 2019;28(12):3153-3161
- Wilson 2017** Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):819-827