

Produkt leczniczy Ultomiris[®]
(rawulizumab) w leczeniu
dorosłych pacjentów z uogólnioną
miastenią (gMG), u których
występują przeciwciała przeciw
receptorowi acetylocholiny (AChR)
– analiza ekonomiczna

Institut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2023 r.

Aktualizacja analizy: czerwiec 2024 r.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. ANALIZA EKONOMICZNA	10
1.1. METODYKA	10
1.1.1. Cel analizy	10
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	13
1.1.4. Perspektywa.....	13
1.1.5. Horyzont czasowy.....	13
1.1.6. Dyskontowanie.....	14
1.1.7. Technika analityczna.....	14
1.2. MODEL EKONOMICZNY	15
1.2.1. Opis modelu.....	15
1.2.2. Główne założenia modelu.....	17
1.2.3. Walidacja modelu.....	18
1.3. PARAMETRY MODELU	18
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	18
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	19
1.3.2.1. Wyniki w skali MG-ADL	19
1.3.2.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń klinicznych	20
1.3.3. Przerwanie leczenia rawulizumabem.....	21
1.3.4. Opieka po wystąpieniu zdarzeń klinicznych.....	21
1.3.5. Śmiertelność.....	24
1.3.6. Zdarzenia niepożądane	24
1.3.7. Użyteczności.....	25
1.4. KOSZTY	27
1.4.1. Dawkowanie rawulizumabu	28
1.4.2. Koszt rawulizumabu.....	28
1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego.....	30
1.4.4. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego	30
1.4.5. Koszty terapii standardowej.....	31
1.4.6. Koszty monitorowania pacjentów stosujących SoC	34
1.4.7. Koszty leczenia zdarzeń klinicznych	34
1.4.7.1. Koszt hospitalizacji.....	34
1.4.7.2. Koszt hospitalizacji w OAiT.....	35
1.4.7.3. Koszt wizyty ambulatoryjnej w związku ze zdarzeniami klinicznymi	36
1.4.7.4. Koszt PE	36
1.4.7.5. Koszt IVIG	37
1.4.7.6. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych	38
1.4.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	38
1.4.9. Koszty społeczne.....	39
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU	40
1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości	40
1.5.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	43
1.6. ANALIZA PROGOWA.....	44
1.7. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	45
1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	45

██████████	45
██████████	46
1.7.2. Analiza podstawowa	48
1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości	48
1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
██████████	55
██████████	56
1.8. OGRANICZENIA	58
1.9. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE	58
2. ZAŁĄCZNIKI	64
2.1. ŚWIADCZENIA ZWIĄZANE Z KWALIFIKACJĄ I MONITOROWANIEM DO PROGRAMU LEKOWEGO	64
2.1.1. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej	64
2.1.2. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych	64
2.1.3. Wyceny punktowe	64
2.2. MASA CIAŁA PACJENTÓW Z MIASTENIĄ W POLSCE	65
2.3. KOSZTY LEKÓW STOSOWANYCH W RAMACH TERAPII STANDARDOWEJ	67
2.4. KOSZTY IMMUNOGLOBULIN STOSOWANYCH DOŻYLNIE	69
2.5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	70
2.5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	70
2.5.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	71
2.5.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	72
2.6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	72
2.6.1. Strategie wyszukiwania użyteczności	72
2.6.2. Diagram wyszukiwania użyteczności	73
2.6.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	74
2.7. ANALIZA PRAKTYKI DECYZYJNEJ – LEKI SIEROCE	76
3. PIŚMIENNICTWO	83
4. SPIS TABEL	87
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	89

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Wrzesień 2023 r.	
DATA AKTUALIZACJI ANALIZY	Czerwiec 2024 r. (w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.31.2024.3.DN)	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Oszacowanie kosztówWykonanie i walidacja obliczeń w modeluOpracowanie dokumentuAktualizacja analizy (maj/czerwiec 2024 r.)
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Oszacowanie kosztówWykonanie i walidacja obliczeń w modeluOpracowanie dokumentuNadzór merytorycznyAktualizacja analizy (maj/czerwiec 2024 r.)
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Przegląd analiz ekonomicznychNadzór merytoryczny
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejNadzór merytoryczny

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie neurologii mającym doświadczenie w leczeniu miastenii w Polsce. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HIA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [REDAKOWANE]. Nazwisko eksperta do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o). Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AChR	Przeciwciała przeciw receptorom acetylocholin
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BAEL	Badanie Aktywności Ekonomicznej Ludności
BIA	Analiza wpływu na budżet
CEA	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPRD	Brytyjska baza danych dot. praktyki klinicznej (ang. <i>Clinical Practice Research Datalink</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia
DN	Dawka nasycająca
DP	Dawka podtrzymująca
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
gMG	Uogólniona miastenia (ang. <i>generalized myasthenia gravis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IVIG	Immunoglobulina podawana dożylnie (ang. <i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LYs	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
mg	Miligram
MG	Miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i>)
MGFA	Amerykańska fundacja miastennii (ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>)
MOP	Międzynarodowa organizacja pracy
MuSK	Mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. <i>muscle-specific kinase</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OAIIT	Oddział anestezjologii i intensywnej terapii
Op.	Opakowanie
PE	Wymiana osocza – plazmaferesa (ang. <i>plasma exchange</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PLN	Polski złoty (zł)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)

SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMPT	System monitorowania programów lekowych
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
tys.	Tysiąc
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Sklonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ultomiris® (rawulizumab), stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ultomiris® w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) (ICD-10 G70.0)”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 *Ustawy o refundacji* niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ultomiris® [76].

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ultomiris® została opracowana we wrześniu 2023 roku. Aktualizację przeprowadzono w czerwcu 2024 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.31.2024.3.DN, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris® w gMG (minimalne wymagania) [58]. Zakres aktualizacji obejmował w szczególności dostosowanie analizy do zapisów projektu programu lekowego po zmianach zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia, a także uwzględnienie obecnie obowiązujących w Polsce regulacji prawnych dotyczących analiz dołączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań [67]), aktualnego obwieszczenia refundacyjnego [52] oraz raportu refundacyjnego NFZ [7], wskazanych w piśmie AOTMIT). Porównanie z efgartigimodem alfa przedstawiono w osobnym dokumencie jako odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną [redacted] seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR Ab+) [redacted] u których objawy utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia [redacted]

Ocenianą interwencją stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowań: 300 mg rawulizumabu na fiolkę o pojemności 3 ml, 1100 mg rawulizumabu na fiolkę o pojemności 11 ml) jako terapia dodana do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC).

W ramach analizy problemu decyzyjnego [33] zdefiniowano komparator właściwy dla terapii rawulizumabem – terapię standardową (SoC), którą w warunkach polskich stanowią m.in. inhibitory cholinesterazy, glikokortykosteroidy, terapie immunosupresyjne (azatiopryna, metotretksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, leki ratunkowe (immunoglobuliny, wymiana osocza), zaś w ramach aktualizacji – również efgartigimod alfa, z którym porównanie przedstawiono w aneksie do analizy ekonomicznej, stanowiącym część odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultomiris® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem globalnego modelu o strukturze Markowa, który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono stany zdrowia oparte na wynikach w skali MG-ADL, odzwierciedlających przebieg choroby oraz skuteczność leczenia w dożywotnym horyzoncie czasowym. W każdym z 3-miesięcznych cykli modelu pacjenci mogą doświadczać zdarzeń klinicznych, takich jak zaostrzenia choroby lub przełom miasteniczny, zależnych od wyniku MG-ADL. Chorzy w trakcie przełomu miastenicznego mają zwiększone ryzyko zgonu. Jakość życia związana ze zdrowiem, wyrażona przez użyteczności stanów zdrowia, zależy od wyniku MG-ADL, przy czym dla cykli, w czasie których występują zdarzenia kliniczne lub niepożądane uwzględniane są dodatkowe spadki użyteczności.

Źródłem danych o skuteczności klinicznej (zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL) i bezpieczeństwie ocenianej interwencji oraz czasie trwania terapii rawulizumabem są wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy CHAMPION MG (NCT03920293; publikacja [77]). W celu oszacowania długości życia pacjentów wykorzystano tablice trwania życia dla populacji polskiej, z ryzykiem zgonu skorygowanym standaryzowanym wskaźnikiem

śmiertelności pacjentów z uogólnioną miastenią. Przyjęto, że pacjenci w ramieniu komparatora (SoC) doświadczają stopniowego wzrostu wyniku MG-ADL, odzwierciedlającego postępujący charakter choroby.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem rawulizumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wariant z perspektywą wspólną, mając na uwadze częściowe współpłacenie za leki stosowane w ramach terapii standardowej oraz znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (rawulizumabu oraz leków i procedur stosowanych w warunkach polskich w ramach terapii standardowej), koszty związane z podaniem leku (wizyt ambulatoryjnych), koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń klinicznych (zaostrzeń choroby i przełomu miastenicznego), jak również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz utraconej produktywności.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie progowej wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 190 380 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [67] oraz zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2].

Wyniki analizy

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu rawulizumabu + SoC wynosi [REDAKTOWANE] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej w grupie SoC [REDAKTOWANE]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Ultomiris® pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość [REDAKTOWANE]. Ponadto terapia rawulizumabem zmniejsza liczbę zaostrzeń [REDAKTOWANE] oraz przełomów miastenicznych [REDAKTOWANE], w porównaniu z SoC co ma bezpośrednie przełożenie na zmniejszone zużycie terapii ratunkowej u pacjentów z gMG, w tym przede wszystkim zużycie deficytowych immunoglobulin, które będą mogły być wykorzystane dla innych pacjentów np. dla pacjentów z niedoborami odporności.

Łączne koszty w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania rawulizumabu + SoC wynoszą [REDAKTOWANE]. W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [REDAKTOWANE].

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Ultomiris® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość [REDAKTOWANE] w porównaniu do standardowej terapii (SoC). Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDAKTOWANE].

Wnioski końcowe

Miastenia to choroba odznaczająca się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia – od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i połykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż do niewydolności oddechowej. Choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia przełomów miastenicznych.

Mimo relatywnie niedużej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią jest znaczące, w szczególności ze względu na potrzebę prowadzenia leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, a także występowanie ciężkich zaostrzeń choroby oraz ryzyko śmierci w razie wystąpienia przełomu miastenicznego. U pacjentów w przebiegu ww. zdarzeń stosowane są kosztowne immunoglobuliny dożyłne (IVIg) lub plazmaferezy (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjentów z miastenią jest dłuższa niż w przypadku hospitalizacji z innych przyczyn [23].

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) wiązałoby się z istotną, długotrwałą poprawą wyników zdrowotnych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Należy podkreślić, że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, jednak przyjęty w 2021 roku Plan dla Chorób Rzadkich zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych m.in. w zakresie progu efektywności kosztowej dla tych leków [20]. Miastenia jest określana jako choroba rzadka [23]. Efektywność kosztowa rawulizumabu (leku o udowodnionej skuteczności w terapii miasteni), zgodnie z Planem dla Chorób Rzadkich, powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ultomiris® (rawulizumab), stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis, gMG*), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c *Ustawy o refundacji* [76] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris® w ramach programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [67] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [2] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą efektywności klinicznej [33, 32]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [61].

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w analizie problemu decyzyjnego [33].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowań: 300 mg rawulizumabu na fiolkę o pojemności 3 ml, 1100 mg rawulizumabu na fiolkę o pojemności 11 ml) jako terapia dodana do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA43. Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. *membrane attack complex*, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [15].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [33].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych*, produkt leczniczy Ultomiris® nie jest refundowany w leczeniu miastenii uogólnionej [52].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badania klinicznego CHAMPION MG [77] włączonego do analizy efektywności klinicznej [32] w niniejszej analizie jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono zmianę łącznej punktacji w skali MG-ADL.

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [33] oraz wyniki analizy klinicznej [32], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę. Model ten został zaadaptowany do polskiej praktyki klinicznej oraz warunków ekonomicznych. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [33, 32] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz uzasadniono wybór technologii alternatywnej dla produktu Ultomiris®, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa rawulizumabu.

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [67] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wnioskowaną kategorią refundacyjną dla produktu Ultomiris® jest program lekowy. W ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny (substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie).

Perspektywa NFZ jest podstawową perspektywą przyjętą w analizie, natomiast w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano wyniki analizy z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego+pacjenta), mając na uwadze, że pacjent ponosi część kosztów terapii standardowej (zarówno po stronie interwencji jak i komparatora). Koszty z perspektywy pacjenta stanowią jednak jedynie niewielką część całkowitych kosztów z perspektywy wspólnej i są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego.

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [67] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [2].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [67] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [2].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [67] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego.

Jednym z punktów końcowych włączonych do analizy efektywności klinicznej badania CHAMPION MG [77] jest zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL, stosowanej do oceny wpływu miastonii na codzienne funkcjonowanie chorego. Wyniki mogą wynosić od zera (brak objawów) do 24 punktów (najbardziej nasilone objawy). Uzyskane w tej skali rezultaty korelują z generowanymi w dożywotnym horyzoncie efektami zdrowotnymi, wyrażonymi jako QALY, jak również kosztami procesu leczenia, dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu miastonii rawulizumabu dodanego do terapii standardowej zamiast wyłącznie terapii standardowej w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 1000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

1.2. Model ekonomiczny

1.2.1. Opis modelu

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich. To nabyta choroba złącza nerwowo-mięśniowego, spowodowana obecnością patogennych przeciwciał. U ponad 85% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (seropozytywna MG), a u około 10–15% pozostałych przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (MuSK-MG). Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku – od wczesnego dzieciństwa po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez całe życie [63].

Miastenia to choroba odznaczająca się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia - od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i połykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż do niewydolności oddechowej. Choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia przełomów miastenicznych. Przełom miasteniczny definiowany jest jako ciężkie i gwałtowne pogorszenie opuszkowe lub mięśniowe, spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastenii, prowadzące do niewydolności oddechowej, wymagającej zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej [63].

Mimo relatywnie niedużej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią jest znaczące, w szczególności ze względu na potrzebę prowadzenia leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, a także występowanie ciężkich zaostrzeń choroby oraz ryzyko śmierci w razie wystąpienia przełomu miastenicznego (określanych razem jako „zdarzenia kliniczne”). U pacjentów w przebiegu ww. zdarzeń klinicznych stosowane są kosztowne i deficytowe immunoglobuliny dożyłne (IVIg) lub plazmaferezy (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjentów z miastenią jest dłuższa niż w przypadku hospitalizacji z innych przyczyn [63].

Aktualnie w badaniach RCT dla nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu uogólnionej miastenii stosuje się ocenę za pomocą skali MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) dot. czynności dnia codziennego w miastenii [33]. Całkowity zakres punktacji MG-ADL wynosi 0-24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą ciężkość choroby. Spadek (redukcja) w stosunku do wyniku wyjściowego wskazuje na poprawę. Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie rawulizumabem powinno być stosowane tak długo, jak osiągnięta jest korzyść kliniczna zdefiniowana jako co najmniej 2-punktowa redukcja całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym, oceniana co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy, oraz gdy nie wystąpią pozostałe kryteria wyłączenia [61].

Niniejszy model został zaprojektowany w sposób pozwalający odzwierciedlić charakter jednostki chorobowej jaką jest miastenia. Model opiera się na strukturze Markowa o 3-miesięcznych cyklach i stanach zdrowia opartych na wynikach w MG-ADL, odzwierciedlających zróżnicowany przebieg choroby, a także skuteczność leczenia w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W modelu wyróżniono trzy główne stany zdrowotne:

- Leczenie rawulizumabem;
- Leczenie terapią standardową (SoC);
- Zgon (stan absorbujący).

Dla pacjentów stosujących aktywne leczenie modelowany jest aktualny wynik w skali MG-ADL. W każdym cyklu modelu mogą oni doświadczyć zaostrzenia choroby, przełomu miastenicznego lub zgonu.

Średnia długość życia pacjentów z miastenią nie jest niższa niż w populacji ogólnej, jednak ryzyko zgonu zwiększa się u chorych w przełomie miastenicznym [63] – w związku z tym w modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej (w zależności od wieku i płci pacjenta), oraz zwiększenie ryzyka w cyklach, w których występuje przełom miasteniczny.

Pacjenci stosujący rawulizumab mogą przerwać leczenie i kontynuować stosowanie wyłącznie SoC w dwóch przypadkach:

- po dwóch pierwszych cyklach modelu (po pierwszej ocenie skuteczności leczenia po 4 miesiącach) – w przypadku, gdy poprawa wyniku MG-ADL wynikająca z leczenia rawulizumabem była mniejsza niż 2 punkty. [REDACTED]. Takie podejście jest konserwatywne, ponieważ koszty terapii rawulizumabem są naliczane o 2 miesiące dłużej niż w rzeczywistej praktyce;

- w kolejnych cyklach modelu u pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie [REDACTED].

Początkowa dystrybucja wyników MG-ADL u pacjentów stosujących rawulizumab lub SoC oparta jest na charakterystyce pacjentów włączonych do badania CHAMPION MG [77]. Następnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy (dwa cykle modelu) zmiany w poziomach MG-ADL opierają się na wynikach z badania CHAMPION MG [77]. Założono, że u pacjentów stosujących rawulizumab wyniki MG-ADL w kolejnych cyklach pozostaną na stałym poziomie (co jest zgodne z długoterminowymi danymi z badania CHAMPION MG [77]), natomiast dla pacjentów stosujących SoC, z uwagi na brak danych empirycznych opisujących trajektorię MG-ADL, przyjęto roczny wzrost MG-ADL o 0,5 punktu, aż do maksymalnego poziomu wynoszącego 21 punktów. W przypadku pacjentów przechodzących na SoC po przerwaniu stosowania rawulizumabu, założono, że stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 punktu rozpocznie się po roku od przejścia na SoC (tj. po 4 cyklach). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym wynik MG-ADL powraca do początkowej wartości bazowej wraz z upływem czasu (od natychmiastowego powrotu do wartości bazowej w kolejnym cyklu, do stopniowego, liniowego powrotu w ciągu roku, tj. 4 następujących cykli).

Struktura modelu została przedstawiona na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



¹ Rozkład MG-ADL na podstawie wyników badania CHAMPION (publikacja Vu 2022).

² Poprawa MG-ADL utrzymana w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).

³ Poprawa MG-ADL zanika w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).

⁴ Analogiczne wyniki dla pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramieniu terapii standardowej, jak i dla tych, którzy przerwali leczenie i wówczas przeszli do stanu terapii standardowej.



Użyteczności zależne są od wieku pacjentów i od ich stanu zdrowotnego (tj. wyniku MG-ADL oraz wystąpienia zdarzeń klinicznych – zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego – bądź zdarzeń niepożądanych), natomiast koszty zależą od tego, czy pacjent stosuje rawulizumab czy wyłącznie SoC. Uwzględniono także koszty utraconej produktywności opiekunów osób chorych na miastenię w przypadku wystąpienia u nich zdarzeń klinicznych.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także użyteczności i śmiertelności w populacji ogólnej.
- Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii zaczerpnięto z badania CHAMPION MG [77], a głównym punktem końcowym była zmiana wyniku w skali MG-ADL, która odzwierciedla przebieg i nasilenie choroby.
- Model posiada strukturę Markowa ze stanami zdrowotnymi odpowiadającymi stosowanej terapii (rawulizumab lub wyłącznie SoC) i aktualnemu wynikowi MG-ADL oraz stanem absorbującym (zgon). Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
- Pacjenci w modelu mogą doświadczać zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomu miastenicznego, zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Ryzyko zgonu zostało wyznaczone w oparciu

o współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej z *Tablic trwania życia GUS* [28] i uwzględnia zwiększenie ryzyka zgonu w cyklach, w których pacjenci doświadczają przełomu miastenicznego.

- [REDACTED]
- Zmiana wyników MG-ADL u chorych w obu ramionach po 6 miesiącach została określona na podstawie wyników z badania CHAMPION MG [77]. W kolejnych cyklach przyjęto, że dla pacjentów stosujących rawulizumab wyniki MG-ADL pozostaną na stałym poziomie, zaś dla pacjentów korzystających z SoC będą ulegały one stopniowemu rocznemu wzrostowi o 0,5 pkt. W przypadku dyskontynuacji rawulizumabu, stopniowy wzrost MG-ADL rozpoczyna się po roku od przerwania leczenia z zastosowaniem tego leku.
- Użyteczności w modelu zależą od aktualnego wyniku MG-ADL, określającego nasilenie objawów miastonii. Uwzględniono także spadki użyteczności dla chorych i ich opiekunów w przypadku wystąpienia zdarzeń klinicznych (zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego).
- W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów: koszty wnioskowanej technologii (rawulizumab, produkt leczniczy Ultomiris®); koszty podania leku w ramach programu lekowego; koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego; koszty terapii standardowej; koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową; koszty terapii ratunkowej (stosowanej w razie wystąpienia zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego); koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty utraconej produktywności.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem rawulizumabu w ocenianej populacji. Metodykę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.5.1.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Wiek początkowy pacjentów	55,5 lat	Badanie CHAMPION MG [77]
Odsetek kobiet	51,1%	
Średnia ocena w skali MG-ADL	9,07	
Długość trwania choroby	9,96 lat	
Odsetek chorych przez co najmniej 2 lata	80,46%	

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – waga

Waga pacjenta	Odsetek pacjentów	Źródło
Od 40 do 60 kg	██████████	Analiza CPRD pacjentów z populacji brytyjskiej; patrz rozdział 2.2
Od 60 do 100 kg	██████████	
100 kg i powyżej	██████████	

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

1.3.2.1. Wyniki w skali MG-ADL

Wyniki w skali MG-ADL pozwalają na ocenę wpływu miastenii na codzienne funkcjonowanie pacjentów z miastenią uogólnioną. Im niższy całkowity wynik MG-ADL, tym lepszy stan zdrowia chorego. Dane na temat wartości bazowej, przedstawionej w Tabeli 1, jak również zmiany wyników w zależności od stosowanego leczenia, zaczerpnięto z badania CHAMPION MG [77].

Tabela 3. Odsetki pacjentów według kategorii wyników MG-ADL [77]

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	Rawulizumab + SoC	SoC
< 2 pkt	36,1%	47,0%
≥ 2 pkt	63,9%	53,0%
≥ 3 pkt	56,7%	34,1%
≥ 4 pkt	42,5%	24,7%
≥ 5 pkt	31,6%	15,0%
≥ 6 pkt	22,9%	7,8%

Stany zdrowia w modelu są charakteryzowane przez kategorie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako zmiana wyniku w skali MG-ADL o określonej liczbie punktów (patrz Tabela 3). W celu oszacowania wartości użyteczności dla ww. stanów, konieczne było określenie średniej zmiany MG-ADL w poszczególnych kategoriach. Dla kategorii „<2”, obejmującej redukcję o 1 pkt, brak zmiany lub wzrost MG-ADL, przyjęto średnie zmiany wynoszące -0,03 pkt dla rawulizumabu i -0,26 pkt dla SoC [77]. Natomiast dla pozostałych kategorii założono całkowitoliczbową redukcję, odpowiednią dla danego przedziału (informacje w tabeli poniżej).

Tabela 4. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	Rawulizumab + SoC	SoC
< 2	-0,03	-0,26
2 < 3	-2,00	-2,00
3 < 4	-3,00	-3,00
4 < 5	-4,00	-4,00
5 < 6	-5,00	-5,00
≥ 6	-7,00	-6,00

Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie [32, 78]. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przegrali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia.

W analizie wrażliwości zbadano również scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po przerwaniu stosowania rawulizumabu. Pozwala on na zbadanie sytuacji, gdyby choroba nie postępowała wraz z upływem czasu.

1.3.2.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń klinicznych

W modelu rozważane są dwa rodzaje zdarzeń klinicznych – zaostrzenia choroby lub przełom miasteniczny. Częstość ich występowania oszacowano na podstawie wyników MG-ADL oraz stosowanej terapii za pomocą regresji Poissona.

Regresja Poissona została przeprowadzona przy użyciu uogólnionego modelu liniowego (GLM) ze zmienną zależną zdefiniowaną jako liczba zaostrzeń lub kryzysów i zmienną niezależną zdefiniowaną w przypadku bazowym jako wskaźnik leczenia (rawulizumab vs. placebo).

Wyniki regresji Poissona dla zdarzeń klinicznych w przypadku bazowym dla leczenia rawulizumabem z wykorzystaniem 60-tygodniowych danych z badania CHAMPION MG przedstawiono w Tabeli 5. Wartość początkowa [redacted] jest logarytmem naturalnym przewidywanej liczby zdarzeń wśród pacjentów objętych terapią standardową. Wykładnik ten oznacza, że wśród pacjentów otrzymujących terapię standardową występuje 0,53 przewidywanych zdarzeń klinicznych. Wartość współczynnika dla rawulizumabu [redacted] stanowi logarytm naturalny zmiany przewidywanej liczby zdarzeń związanych ze stosowaniem tego leku. W przypadku tych pacjentów przewidywana liczba zdarzeń jest równa $\text{Exp}(-0,6422 - 0,10436)$, czyli 0,19 zdarzeń klinicznych.

Prawidłowość tych wyników została oceniona poprzez porównanie ich z dostępną literaturą:

- W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 1149 pacjentów z miastenią z Wielkiej Brytanii stwierdzono, że 24,6% spośród chorych z miastenią uogólnioną doświadczyło przełomu miastenicznego, przy czym średnia wśród osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wyniosła 2,8 rocznie, co ogółem daje około 0,7 zdarzeń rocznie;
- W retrospektywnym badaniu z udziałem 78 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, wskaźnik zaostrzeń wyniósł 24,4 na 100 osobołat, co daje około 0,24 zdarzeń na pacjenta rocznie.

Zatem częstość zaostrzeń i przełomów miastenicznych raportowana w badaniach jest zasadniczo spójna z szacunkowymi wskaźnikami przyjętymi w niniejszej analizie (od 0,19 do 0,53).

Tabela 5. Wyniki regresji Poissona dla symulacji częstości występowania zdarzeń klinicznych w zależności od MG-ADL na podstawie badania CHAMPION MG (dane z 60 tygodni)

Parametr	Współczynnik	Błąd standardowy	Wartość p
(Intercept)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rawulizumab vs. placebo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podsumowanie modelu:			
N	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba zdarzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba osobołat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wartość AIC	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na potrzeby oszacowania kosztów i spadków użyteczności, rozróżniono zdarzenia kliniczne na zaostrzenia i przełomy miasteniczne. Dane te pochodzą z 60-tygodniowego badania CHAMPION MG (92,2% zaostrzeń i 8,5% kryzysów).

Tabela 6. Częstość występowania zaostrzeń choroby i przełomów miastenicznych spośród wszystkich raportowanych w badaniu CHAMPION MG zdarzeń klinicznych [77]

Źródło danych	Liczba zdarzeń klinicznych	Zaostrzenia choroby	Przełomy miasteniczne
Badanie CHAMPION MG [77] (dane z 60 tygodni)	51	47 (92,2%)	4 (8,5%)

1.3.3. Przerwanie leczenia rawulizumabem

W modelu konserwatywnie założono, że pacjenci, u których po pierwszych dwóch cyklach odpowiadającym 6 miesiącom terapii rawulizumabem, nie osiągną wystarczającej poprawy wyniku MG-ADL przerywają stosowanie tego leku i kontynuują wyłącznie terapię standardową.

[Redacted text block]

1.3.4. Opieka po wystąpieniu zdarzeń klinicznych

Rozpatrywane w modelu zdarzenia kliniczne – zaostrzenia choroby lub przełomy miasteniczne – to istotne stany zdrowotne, które mogą wymagać hospitalizacji (w tym na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii; OAIT), a także zastosowania u części pacjentów „terapii ratunkowych”, tj. przetoczenia dożylnych immunoglobulin (IVIg) lub wymiany osocza – plazmaferezy (PE).

Przełom miasteniczny to stan zagrożenia życia definiowany jako gwałtowne pogorszenie opuszkowe lub oddechowe spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastenii, związanym z ciężkim zaostrzeniem objawów choroby, wymagające zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganiej. Przełom miasteniczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Z kolei część spośród poważnych zaostrzeń choroby, z wyraźną dynamiką pogorszenia, określana jest jako stan zagrażającego przełomu miastenicznego. Chorzy wymagający wspomaganego wentylacji oddechowej są hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii [63].

W celu oszacowania odsetków pacjentów wymagających poszczególnych rodzajów hospitalizacji posłużono się polskimi danymi przedstawionymi w publikacji *Sobieszczuk 2022* [72].

Przebieg zaostrzeń rozpatrywanych w modelu może być łagodny do ciężkiego. Przeważnie poważne zaostrzenie w miastenii definiuje się jako wymagające hospitalizacji z rozpoznaniem głównym miastenii lub zastosowania terapii ratunkowej [75, 1]. Założono więc, że pogorszenie objawów wiąże się z hospitalizacją wówczas, gdy zaostrzenie jest poważne, natomiast w pozostałych przypadkach – związane jest z wizytą ambulatoryjną, podczas której lekarz kontroluje stan zdrowia pacjenta i przekazuje dalsze zalecenia terapeutyczne.

W Polsce w 2018 roku było 9012 pacjentów z miastenią, a łącznie 13,7% spośród nich było hospitalizowanych z określonym głównym rozpoznaniem miastenii, co w przeliczeniu daje ok. 1235 osób (=13,7%*9012). Liczba ta uwzględnia zarówno hospitalizacje z powodu zaostrzeń jak i przełomów miastenicznych; w 2018 roku 189 pacjentów doświadczyło przełomu miastenicznego (2,10% spośród wszystkich chorych z miastenią), co oznacza, że 1046 (=1235-189) osób było hospitalizowanych z powodu innego niż przełom miasteniczny (tj. ze względu na poważne zaostrzenie choroby; 11,60% spośród wszystkich chorych) [72].

Ponieważ przełom miasteniczny jest stanem zagrożenia życia, a pacjenci wymagają wspomaganie oddechowego, przyjęto, że wszyscy chorzy z przełomem miastenicznym wymagają czasowej opieki w OAiIT. Jednakże z opieki w oddziale intensywnej terapii może korzystać także część pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami choroby.

Liczbę pacjentów korzystających z oddziałów intensywnej opieki medycznej określono w publikacji *Sobieszczuk 2022* na dwa sposoby:

- od 2,7% do 3,2% spośród wszystkich chorych na miastenię,
- od 16,4% do 21,2% ze wszystkich hospitalizowanych z powodu miastenii w Polsce.

Przyjmując średnie z podanych odsetków, tzn. 2,95% z 9012 pacjentów oraz 18,80% z 1235 pacjentów, obliczono, że liczba hospitalizowanych w OAiIT w 2018 roku wyniosła od 232 do 266 pacjentów. Rozbieżności mogą wynikać z zastosowania w kalkulacjach uśrednionych odsetków w latach 2013-2018, ponieważ autorzy badania nie podali ww. wartości osobno dla 2018 roku. W dalszych obliczeniach przyjęto liczbę 249 (= (232+266)/2) pacjentów korzystających z opieki w OAiIT. Na podstawie ww. informacji wyznaczono, że takiego rodzaju hospitalizacji wymagało 60 (=249-189) chorych z zaostrzeniem miastenii i bez przełomu miastenicznego, co daje 0,79% z ogółu chorych (=60/9012).

Zarówno w przypadku zaostrzenia choroby oraz przełomu miastenicznego założono, iż pacjenci po zakończeniu opieki w oddziale intensywnej terapii kontynuują hospitalizację na oddziale neurologicznym (okres obserwacji), tak jak pozostali pacjenci niewymagający intensywnej opieki medycznej.

Zatem odsetek pacjentów z zaostrzeniami miastenii, którzy nie wymagają hospitalizacji z powodu łagodnego pogorszenia objawów wynosi 88,40% (=100%-11,60%).

Podsumowanie założeń na temat rodzaju opieki oraz danych na temat czasu jej trwania (pochodzące również z publikacji *Sobieszczuk 2022* [72]) w przypadku poszczególnych zdarzeń klinicznych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opieka nad pacjentami doświadczającymi zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych

Rodzaj opieki	Odsetek pacjentów	Średnia długość trwania w dniach
Zaostrzenie choroby		
Hospitalizacja	11,60%	7,40
Czasowa hospitalizacja w OAiIT	0,79%	12,37
Wizyta ambulatoryjna	88,40%	1,00
Przełom miasteniczny		
Hospitalizacja	100,00%	8,93
Czasowa hospitalizacja w OAiIT	100,00%	12,37

Ponadto dla wszystkich hospitalizowanych pacjentów (tj. 11,60% po zaostrzeniu choroby i 100,00% po przełomie miastenicznym) uwzględniono dodatkową wizytę kontrolną po hospitalizacji, obejmującą takie badania jak morfologia, aminotransferazy, elektrolity, glikemia [36].

Zarówno w stanie przełomu miastenicznego jak i poważnego zaostrzenia choroby konieczne jest leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIG. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIG w dawce 2 g/kg m.c. na kurację; w leczeniu wskazane może być podanie więcej niż jednego cyklu IVIG. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIG, ponadto poprawa może pojawiać się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIG. Na ogół poprawa po cyklu PE lub IVIG utrzymuje się przez 4-5 tygodni. Jednocześnie wskazane jest rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, aby uzyskać długotrwałą poprawę i zmniejszyć ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń lub przełomów miastenicznych [63].

W publikacji *Sobieszczuk 2022* [72] podano, że w 2018 roku 147 pacjentów stosowało PE, a 210 pacjentów – IVIG. Ponadto przedstawiono dane o tym, że z ww. terapii ratunkowych skorzystało odpowiednio 65 i 24 chorych z przełomem miastenicznym. Na podstawie ww. danych obliczono odsetki pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami klinicznymi korzystających z terapii ratunkowych.

Tabela 8. Odsetki pacjentów stosujących terapie ratunkowe w Polsce na podstawie publikacji *Sobieszczuk 2022* [72]

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Liczba stosujących PE	Odsetek stosujących PE	Liczba stosujących IVIG	Odsetek stosujących IVIG
Ogółem	9 012	147	1,63%	210	2,33%
Pacjenci z przełomem miastenicznym	189	65	34,39%	24	12,70%
Pacjenci bez przełomu miastenicznego	8 823	82	0,93%	186	2,11%

Podano jednak, że 330 pacjentów wymagało zastosowania co najmniej jednego cyklu kuracji PE lub IVIG, co jest wartością mniejszą niż suma liczebności ww. pacjentów wynosząca 357. Oznacza to, że 8,18% ($= (357/330) - 1$) pacjentów zastosowało więcej niż jedną kurację PE lub IVIG. Autorzy publikacji *Sobieszczuk 2022* [72] poinformowali także, że 3,80% skorzystało z cyklu leczenia PE lub IVIG więcej niż 2 razy (zatem 4,38% miało dokładnie dwie takie kuracje). Wyżej wymienione odsetki wykorzystano w kalkulacji kosztów terapii ratunkowych w rozdziale 1.4.7.

W badaniu klinicznym CHAMPION MG (szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej dla rawulizumabu [32]) oceniającym skuteczność rawulizumabu u chorych z gMG zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej u pacjentów stosujących rawulizumab. Wśród pacjentów leczonych RAV+SoC u 8% pacjentów zarówno podczas randomizowanego okresu badania (RCP), jak również u 8% pacjentów podczas przedłużonego okresu badania konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w sytuacji zagrożenia życia pacjentów wynikającej z pogorszenia stanu zdrowia pacjentów. Terapia bez rawulizumabu (SoC; okres RCP) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej.

Liczba pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej w zależności od stosowanego leczenia w badaniu CHAMPION MG kształtowała się następująco: 9,3% w ramieniu rawulizumabu+SoC (w tym 2,3% pacjentów stosowało plazmoferezę, a 5,8% immunoglobuliny dożylnie) oraz 15,7% w ramieniu SoC (w tym 1,1% PE, a 13,5% IVIG) [5]. Z przedstawionych wartości wynika, że pacjenci leczeni rawulizumabem korzystają z terapii ratunkowej o 40,86% ($= 1 - (9,30\%/15,73\%)$) rzadziej niż pacjenci, którzy nie stosują leku Ultomiris®. Należy również podkreślić, iż leki stosowane w ramach terapii standardowej w badaniu CHAMPION MG niemal zupełnie pokrywały się z lekami stosowanymi w Polsce, uwzględnionymi w polskiej publikacji *Sobieszczuk 2022* [72]. W związku z tym w celu oszacowania odsetków pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie ratunkowe oraz wystąpienie/brak przełomu miastenicznego, posłużono się polskimi danymi przedstawionymi w publikacji *Sobieszczuk 2022* [72] (Tabela 8).

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów stosujących terapie ratunkowe w Polsce w podziale na otrzymywane leczenie oraz wystąpienie/brak przełomu miastenicznego. W kalkulacjach uwzględniono różnicę

w częstości stosowania terapii ratunkowych wśród pacjentów przyjmujących Ultomiris® oraz pozostałych, stosujących tylko SoC (tj. terapie ratunkowe stosowane o 40,86% rzadziej w grupie osób otrzymujących rawulizumab).

Tabela 9. Odsetki pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie, stosujących terapie ratunkowe w Polsce

Parametr	Odsetek stosujących PE	Odsetek stosujących IVIG
Rawulizumab + SoC		
Pacjenci z przełomem miastenicznym	20,34% (=34,39% x (1-40,86%))	7,51% (=12,7% x (1-40,86%))
Pacjenci bez przełomu miastenicznego	0,55% (=0,93% x (1-40,86%))	1,25% (=2,11% x (1-40,86%))
SoC		
Pacjenci z przełomem miastenicznym	34,39%	12,70%
Pacjenci bez przełomu miastenicznego	0,93%	2,11%

Powyższe wartości zostały wykorzystane do kalkulacji kosztów stosowania PE i IVIG u pacjentów z uogólnioną miastenią.

1.3.5. Śmiertelność

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących podwyższonego ryzyka śmiertelności u chorych z miastenią uogólnioną, w modelu uwzględniono śmiertelność zależną od wieku i płci w populacji ogólnej, przyjętą na podstawie *Tablic trwania życia GUS* [28], jak również zwiększoną śmiertelność pacjentów, u których wystąpił przełom miasteniczny. Odsetek przełomów miastenicznych zakończonych zgonem pacjenta wynosi w Polsce 18,5% [72].

1.3.6. Zdarzenia niepożądane

W modelu przyjęto, że zdarzenia niepożądane występują u pacjentów tylko w ciągu pierwszych 6 miesięcy (tj. dwóch cykli) leczenia, zgodnie z horyzontem dostępnych danych klinicznych na temat bezpieczeństwa z badania CHAMPION MG [77]. Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane były łagodne, dlatego ich leczenie długoterminowo nie będzie generowało znaczących kosztów oraz obniżało użyteczności. Lista najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, występujących u co najmniej 2% pacjentów, została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 10: Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CHAMPION MG uwzględnione w pierwszych 6 miesiącach terapii w modelu ekonomicznym

Zdarzenia niepożądane	Rawulizumab + SoC (N=86)	SoC (N=89)
Ból głowy	19%	26%
Biegunka	15%	12%
Zapalenie nosogardzieli	3%	6%
Infekcja górnych dróg oddechowych	3%	2%

Z uwagi na łagodny charakter ww. zdarzeń niepożądanych, nie rozpatrywano przypadków przerwania leczenia z ich powodu.

1.3.7. Użyteczności

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

- Użyteczność bazową dla chorych na miastenię, kwalifikujących się do programu lekowego;
- Użyteczności dla stanów zdrowotnych w zależności od poziomów MG-ADL;
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń klinicznych (zaostrenia choroby lub przełomu miastenicznego);
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- Obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię w czasie wystąpienia u nich zdarzeń klinicznych.

Użyteczności mierzone m.in. za pomocą kwestionariusza EQ-5D były jednym z punktów końcowych próby CHAMPION MG [77], dlatego autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę regresji w celu oceny związku między zmianą EQ-5D od wartości wyjściowej a MG-ADL w okresie badania. Użyto przy tym wszystkich dostępnych danych dla poszczególnych pacjentów pomiędzy tygodniem 1 a 26 badania (dane dla 60 tygodni nie były dostępne w momencie wykonywania tych analiz), a także włączono losowy efekt dla identyfikatora pacjenta, aby uwzględnić wiele obserwacji na pacjenta (tj. niezależność). Obliczenia przeprowadzono w programie R za pomocą funkcji *plm* zawartej w pakiecie *plm*. Wybór zmiennych objaśniających został dokonany przy zastosowaniu krokowej selekcji modelu wstecz/przód w oparciu o wartości AIC. Model regresji wykorzystany w modelu obejmował następujące zmienne objaśniające:

- Bazowy wynik MG-ADL,
- MG-ADL,
- Czas trwania choroby na początku leczenia,
- Zaostrenie choroby w okresie 2 tygodni przed lub po ocenie EQ-5D,
- Przełom miasteniczny w okresie 2 tygodni przed lub po ocenie EQ-5D.

Do modelu dołączono także zmienne związane z wiekiem na początku leczenia, płcią oraz zdarzeniami klinicznymi, w związku z czym obniżenia użyteczności związane z ww. parametrami są pobierane bezpośrednio z modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia.

Parametry ostatecznego modelu regresji przyjętego w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Parametry modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość
Intercept	████
Współczynnik wyniku MG-ADL	████
Współczynnik bazowego wyniku MG-ADL	████
Współczynnik czasu trwania choroby na początku leczenia	████
Współczynnik dot. wystąpienia zaostrenia choroby	████
Współczynnik dot. wystąpienia przełomu miastenicznego	████
Współczynnik wieku	████
Współczynnik płci	████

Przeprowadzenie przez autorów modelu globalnego analizy regresji dla parametrów użyteczności stanów zdrowia na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania CHAMPION MG pozwoliło na możliwie najlepsze odwzorowanie zmian ich wartości w zależności od stanu chorych z uwzględnieniem charakterystyki przebiegu miastenii.

Na potrzeby weryfikacji wartości użyteczności wykorzystanych w modelu globalnym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* (przez *PubMed*) oraz *CRD*. Szczegółowy opis przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.6.3. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano sześć publikacji prezentujących wyniki kwestionariusza EQ-5D w populacji chorych na miastenię, z czego trzy prace dotyczyły wersji EQ-5D-5L i wykorzystano je do dalszych kalkulacji. Zidentyfikowane w nich użyteczności były powiązane z wynikiem pacjenta w skali MG-ADL lub klasyfikacją MGFA.

Aby wybrać odpowiednie parametry, przeanalizowano charakterystykę pacjentów z badania CHAMPION MG [77] oraz polskiej pracy *Szczudlik 2020* [73], jednoośrodkowego, przekrojowego badania z udziałem 339 dorosłych pacjentów z MG. W publikacji *Szczudlik 2020* [73] badano czynniki warunkujące jakość życia w MG.

Zgodnie z badaniem CHAMPION MG, średni wynik wszystkich pacjentów (n=175) w skali MG-ADL wyniósł 9,0 punktów, natomiast w klasyfikacji MGFA:

- 78 pacjentów (44,6%) miało wynik MGFA = II,
- 86 pacjentów (49,1%) miało wynik MGFA = III,
- 11 pacjentów (6,3%) miało wynik MGFA = IV.

W związku z powyższym, przyjęto, że pacjenci kwalifikujący się do terapii rawulizumabem mają wynik klasyfikacji MGFA od II do IV. Wynika to również z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (rozdział 1.1.2). W badaniu *Szczudlik 2020* [73] podano, że:

- 180 pacjentów (78,9%) miało wynik MGFA = II,
- 39 pacjentów (17,1%) miało wynik MGFA = III,
- 9 pacjentów (3,9%) miało wynik MGFA = IV.

W poniższej tabeli podsumowano wartości EQ-5D-5L wykorzystane do obliczenia średniej bazowej użyteczności dla pacjentów w niniejszej analizie, zaczerpnięte z publikacji *Dewilde 2023a* [21], *Dewilde 2023b* [20] oraz *Barnett 2019* [6].

Tabela 12. Wartość użyteczności bazowej w miasteni

Parametr	Wartość EQ-5D-5L	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Źródło	<i>Dewilde 2023a</i> [21]			-		-	
Pacjenci z miastenią umiarkowaną (MG-ADL od 5 do 9)	0,707	514	67,9%	-	-	-	-
Pacjenci z miastenią ciężką (MG-ADL 10 i powyżej)	0,511	243	32,1%	-	-	-	-
Średnia ważona użyteczności		0,644		-	-	-	-
Źródło	<i>Dewilde 2023b</i> [20]			<i>CHAMPION MG</i> [77]		<i>Szczudlik 2020</i> [73]	
Pacjenci z MGFA = II	0,766	162	34,2%	78	44,6%	180	78,9%
Pacjenci z MGFA = III	0,648	226	47,8%	86	49,1%	39	17,1%
Pacjenci z MGFA = IV	0,530	85	18,0%	11	6,3%	9	3,9%
Średnia ważona użyteczności		0,667		0,693		0,737	
Źródło	<i>Barnett 2019</i> [6]			<i>CHAMPION MG</i> [77]		<i>Szczudlik 2020</i> [73]	
Pacjenci z MGFA = II	0,78	-	-	78	44,6%	180	78,9%
Pacjenci z MGFA = III	0,58	-	-	86	49,1%	39	17,1%

Parametr	Wartość EQ-5D-5L	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Pacjenci z MGFA = IV	0,61	-	-	11	6,3%	9	3,9%
Średnia ważona użyteczności		-		0,671		0,739	

Z zaznaczonych w powyższej tabeli skalkulowanych wartości użyteczności bazowych (tj. 0,644; 0,667; 0,693; 0,737; 0,671; 0,739) wyznaczono średnią równą **0,692** i przyjęto ją w obliczeniach. Wyznaczone wartości minimalna (0,644) i maksymalna (0,739) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki obniżenia użyteczności na określone czasy w przypadku wystąpienia u chorych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 13. Obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania (w dniach)	Źródła
Ból głowy	-0,027	2,0	[16]
Biegunka	-0,047	2,4	[16]
Zapalenie nosogardzieli	-0,010	5,0	[34, 39]
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0,014	14,0	[16]

Należy również podkreślić, że występujące objawy miastenii (tj. trudności w połykaniu, duże osłabienie objawów kończynowych) znacznie utrudniają codzienne funkcjonowanie, uzależniając chorych od pomocy innych osób. Opieka nad chorymi na miastenię wymaga wiele zaangażowania oraz pomocy w codziennych czynnościach. Z przeprowadzonych badań wynika, że od 32,00% do 34,80% pacjentów z miastenią wymaga pomocy opiekuna [21, 8]. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również obniżenie użyteczności stanu zdrowia opiekunów związane z wystąpieniem u chorych na miastenię zdarzeń klinicznych. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pracę *Thomas 2015* [74], której autorzy za pomocą kwestionariusza EQ-5D zbadali jakość życia w grupie ponad 195 tysięcy brytyjskich „nieformalnych opiekunów”, czyli osób, które udzielają pomocy członkom rodziny, przyjaciołom lub sąsiadom z powodu długotrwałego fizycznego lub psychicznego pogorszenia zdrowia, niepełnosprawności lub problemów związanych z podeszłym wiekiem. Wykazano, że tacy opiekunowie zgłaszali średnio gorszą jakość życia od osób niebędących opiekunami (wyniki EQ-5D 0,81 vs. 0,84). Różnicę tę można interpretować jako 11 mniej dni w ciągu roku, w których opiekunowie cieszą się pełnym zdrowiem [74].

W niniejszej analizie przyjęto, że na czas trwania opieki związanej z wystąpieniem u chorych na miastenię zdarzeń klinicznych, ich opiekunowie doświadczają obniżenia użyteczności stanu zdrowia o 0,03 (=0,84-0,81). Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano brak ww. obniżenia użyteczności u opiekunów pacjentów z miastenią.

1.4. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Rozważono także wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów), ponieważ pacjenci partycypują w kosztach terapii standardowej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii (rawulizumab, produkt leczniczy Ultomiris®),
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,

- koszty terapii standardowej,
- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową,
- koszty leczenia zdarzeń klinicznych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono także koszty społeczne związane przede wszystkim z redukcją zatrudnienia spowodowaną miastenią (bezrobocie), koniecznością zapewnienia części pacjentów pomocy przez opiekuna oraz utraconą produktywnością w przypadku wystąpienia u pacjenta zdarzeń klinicznych (zaostrzeń choroby/przełomów miastenicznych).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.4.1. Dawkowanie rawulizumabu

Założenia dotyczące dawkowania rawulizumabu przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [61], które odpowiadają również charakterystyce produktu leczniczego Ultomiris® [15]. Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

Zalecany schemat dawkowania rawulizumabu obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 14). U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej [15].

Tabela 14. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [15]

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca, DN (mg)	Dawka podtrzymująca, DP (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 40 do < 60	2 400	3 000	Co 8 tygodni
od ≥ 60 do < 100	2 700	3 300	Co 8 tygodni
≥ 100	3 000	3 600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem. U pacjentów z gMG leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego [15].

1.4.2. Koszt rawulizumabu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab).

Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Ultomiris®
Nazwa międzynarodowa ¹	Rawulizumab

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Postać, dawka i zawartość opakowania ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 ml (100 mg/ml), 300 mg, 1 fiolka ▪ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 11 ml (100 mg/ml), 1 100 mg, 1 fiolka
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw AChR, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego (PL) B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa ³
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [redacted] za opakowanie 300 mg; ▪ [redacted] za opakowanie 1 100 mg
[redacted]	[redacted]

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris®; ² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [76] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie; ³ Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Ultomiris® przedstawiono w rozdziale 1.3 analizy wpływu na budżet [41].

Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia Wnioskodawca, firma AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. proponuje instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi. Produkt jest przeznaczony do podawania drogą infuzji dożylniej [15].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego leki podawane dożylnie to leki zarezerwowane do podawania w warunkach szpitalnych, a podanie dożylnie leku wymaga hospitalizacji. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszty podania rawulizumabu w programie lekowym zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)” lub „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)” z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe* [86].

Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem leku

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	486,72	1,64	798,22	
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	486,72	1,64	798,22	[31, 86]

Koszt związany z podaniem rawulizumabu wynosi **798,22 PLN**.

1.4.4. Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4.5. Koszty terapii standardowej

Zgodnie z publikacją *Sobieszczyk 2022* [72] [REDACTED], w ramach terapii standardowej w Polsce aktualnie stosowane są następujące leki:

- Inhibitory antycholinesterazy (AChEI) – bromek pirydostygminy;
- Kortykosteroidy – prednizon, prednizolon;
- Leki immunosupresyjne – azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus, cyklofosfamid, rytuksymab.

Koszty w przeliczeniu na jeden dzień leczenia z zastosowaniem ww. leków w terapii standardowej miastonii przedstawiono w załączniku w rozdziale 2.3.

W pracy *Sobieszczyk 2022* zebrano dane NFZ z 2018 roku o lekach stosowanych w leczeniu miastonii w Polsce – 33,7% pacjentów było leczonych kortykosteroidami lub immunosupresantami, zaś 66,3% było leczonych symptomatycznie z zastosowaniem jedynie AChEI (bromek pirydostygminy) [72]. Odsetki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w grupie chorych leczonych kortykosteroidami lub immunosupresantami obliczono na podstawie podanych danych szczegółowych w podziale na płeć. Uwzględniono średnie ważone odsetkami 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn spośród chorych na miastenię w 2018 roku w Polsce (stosunek kobiet do mężczyzn wynoszący 1,62:1) [72].

Tabela 19. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki spośród chorych leczonych kortykosteroidami lub immunosupresantami

Leki	Odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki spośród chorych leczonych kortykosteroidami lub immunosupresantami		
	Kobiety	Mężczyźni	Średnia ważona*
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	88,00%	87,00%	87,62%
Azatiopryna	28,00%	31,00%	29,15%
Metotreksat	7,00%	2,00%	5,09%
Cyklosporyna	2,00%	1,00%	1,62%
Mykofenolan mofetylu	1,00%	1,00%	1,00%
Takrolimus	0,10%	0,10%	0,10%

* uwzględniono informację, że wśród pacjentów z miastenią w Polsce w 2018 roku było 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn (stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 1,62:1) [72].

Ostateczne odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii standardowej zgodnie z danymi NFZ z 2018 roku przedstawiono w Tabeli 20. Należy zauważyć, że suma odsetków nie równa się 100%, ponieważ niektórzy chorzy korzystają z więcej niż jednego leku (np. z kortykosteroidów i azatiopryny lub innych immunosupresantów) [72].

W 2023 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opublikowała analizę wpływu na budżet dla leku Vyvgart (efgartigimod alfa), w której podano wskazane przez pięciu ekspertów klinicznych odsetki pacjentów z uogólnioną miastenią, leczonych z zastosowaniem poszczególnych leków składających się na terapię standardową [79]. Ponieważ dane te stanowią bardziej aktualne odzwierciedlenie polskiej praktyki klinicznej, uwzględniono je również w niniejszej analizie (patrz Tabela 20).

W modelu globalnym podano także odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach badania CHAMPION MG [77], jednak odbiegały one znacząco od danych polskich, dlatego nie wykorzystano ich w analizie.

Tabela 20. Udziały poszczególnych leków w terapii standardowej leczenia miastonii w Polsce

Leki	Odsetek pacjentów stosujących leki w ramach terapii standardowej			
	Sobieszczuk 2022	AE Vyvgart	CHAMPION MG	Wartości użyte w analizie
AChEI (bromek pirydostygminy)	66,30%	91,00%	92,00%	91,00%
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	29,53%	55,00%	69,14%	55,00%
Azatiopryna	9,82%	29,00%	31,43%	29,00%
Metotreksat	1,71%	2,00%	1,71%	2,00%
Cyklosporyna	0,55%	1,00%	6,86%	1,00%
Mykofenolan mofetylu	0,34%	11,00%	32,57%	11,00%
Takrolimus	0,03%	0,00%	12,57%	0,00%
Cyklofosfamid	-	3,00%	1,14%	3,00%
Rytuksymab	-	-	-	1,00%*

* Stosowanie rytuksymabu nie było dozwolone w trakcie ani w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania CHAMPION MG. Autorzy pracy Vu 2022 zebrali jednak także informacje o lekach immunosupresyjnych stosowanych przez pacjentów w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, z których wynikało, że częstość stosowania rytuksymabu była porównywalna z częstością stosowania cyklosporyny [77]. Takie założenie przyjęto zatem w niniejszej analizie.

Na podstawie ww. odsetków i kosztów przedstawionych w załączniku w rozdziale 2.3, obliczono średni koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem terapii standardowej. W tabeli pominięto takrolimus, który aktualnie nie jest stosowany w ramach terapii standardowej.

Tabela 21. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem terapii standardowej

Leki	Udział	Koszt jednego dnia leczenia [PLN]				
		łącznie	Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ	
			Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent
AChEI (bromek pirydostygminy)	91,00%	8,69	8,30	0,39	8,41	0,28
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	55,00%	3,32	2,11	1,21	2,62	0,69
Azatiopryna	29,00%	1,79	1,56	0,23	1,62	0,17
Metotreksat	2,00%	9,11	8,96	0,15	9,01	0,09
Cyklosporyna	1,00%	21,11	20,61	0,50	20,74	0,37
Mykofenolan mofetylu	11,00%	7,69	6,07	1,63	6,58	1,12
Cyklofosfamid	3,00%	7,13	6,83	0,30	8,26	0,00
Rytuksymab	1,00%	36,92	36,92	0,00	36,92	0,00
Ogółem – terapia standardowa	-	12,08	10,79	1,28	11,29	0,82

Budowa modelu ekonomicznego wymaga osobnego wprowadzenia udziałów poszczególnych leków, a także kosztów 28 dni ich stosowania. Koszty w przeliczeniu na 28 dni leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Udziały i koszty terapii standardowej wprowadzone w modelu (28 dni leczenia)

Leki	Udział	Koszt 28 dni leczenia [PLN]				
		Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ		łącznie
		Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent	
AChEI (bromek pirydostygminy)	91,00%	232,50	10,94	235,52	7,92	243,44
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	55,00%	58,98	33,86	73,47	19,37	92,84
Azatiopryna	29,00%	43,79	6,32	45,23	4,88	50,10
Metotreksat	2,00%	250,80	4,18	252,35	2,63	254,98
Cyklosporyna	1,00%	576,94	14,13	580,83	10,24	591,07
Mykofenolan mofetylu	11,00%	169,83	45,57	184,13	31,27	215,40
Cyklofosfamid	3,00%	191,31	8,31	231,28	0,00	199,62
Rytuksymab	1,00%	1 033,66	0,00	1 033,66	0,00	1 033,66
Ogółem – terapia standardowa	-	302,25	35,90	316,23	21,92	338,15

W analizie podstawowej uwzględniono koszty obliczone na podstawie raportu refundacyjnego NFZ, ponieważ zgodnie z *Wytocznymi HTA*: „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka” [2].

1.4.6. Koszty monitorowania pacjentów stosujących SoC

W analizie uwzględniono koszt monitorowania chorych stosujących wyłącznie terapię standardową

1.4.7. Koszty leczenia zdarzeń klinicznych

Zgodnie z przyjętym w analizie podejściem, dokładnie opisanym w rozdziale 1.3.4, w modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów leczenia zdarzeń klinicznych (zaostżeń choroby lub przełomów miastenicznych):

- Koszt hospitalizacji,
- Koszt hospitalizacji w OAiT,
- Koszt wizyty ambulatoryjnej z badaniami takimi jak: morfologia, aminotransferazy, elektrolity, glikemia,
- Koszt plazmaferezy leczniczej (PE),
- Koszt przetoczenia immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIg).

1.4.7.1. Koszt hospitalizacji

Ogólne koszty hospitalizacji z powodu miastenii, nieuwzględniające hospitalizacji w OAiT, oszacowano zgodnie z *Katalogiem grup* [85]. Hospitalizacja pacjentów z rozpoznaniem miastenii (G70.0) możliwa jest w ramach następujących grup JGP:

- A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni,
- A32E – Choroby mięśni > 65 r.ż.,
- A32F – Choroby mięśni < 66 r.ż.,
- H90 – Zapalenia stawów, układowe choroby tkanki łącznej oraz choroby infekcyjne kości i stawów wymagające intensywnego leczenia > 10 dni (rozpoznanie G70.0 znajduje się na liście dodatkowej H8s).

W kalkulacjach uwzględniono wartości punktowe hospitalizacji w ramach ww. grup, ważone liczbą hospitalizacji w 2022 roku ze *Statystyk NFZ* [48]. W przypadku grupy A30 uwzględniono także liczbę hospitalizacji planowanych oraz w trybie nagłym, zgodnie ze *Statystykami NFZ* na 2022 rok [48].

Żałożono, że hospitalizacja pacjentów z miastenią odbywa się w ramach świadczenia 03.4220.030.02 „Neurologia – hospitalizacja”, a wartość punktu rozliczeniowego obliczono na podstawie obwieszczeń Prezesa AOTMIT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej z 5 czerwca 2023 roku [53] oraz z 13 lipca 2022 roku [54]. W 2022 roku określono cenę punktu rozliczeniowego dla świadczenia 03.4220.030.02 (w ramach zatwierdzonego przez MZ wariantu nr 2 [46]; grupa 6) na 1,59 PLN, natomiast w 2023

roku zwiększono jego wycenę o 0,07 PLN (w ramach zatwierdzonego przez MZ wariantu nr 3 [45]; grupa 58). Zatem przyjęta w analizie wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia 03.4220.030.02 wyniosła 1,66 PLN (=1,59+0,07 PLN).

Wyniki obliczeń zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 24. Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia zaostrzeń miastonii

Kod produktu; kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Koszt hospitalizacji przyjęty w obliczeniach*	Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem G70.0 w 2022 roku	Odsetek procentowy spośród wszystkich hospitalizacji z rozpoznaniem G70.0 w 2022 roku	Średni koszt hospitalizacji ważony ich liczbą w 2020 roku
5.51.01.0001030 A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	6 127	5 637	9 662,04#	454	30,93%	
5.51.01.0001090 A32E Choroby mięśni > 65 r.ż.	4 902	-	8 137,32	476	32,43%	
5.51.01.0001091 A32F Choroby mięśni < 66 r.ż.	3 543	-	5 881,38	519	35,35%	7 954,83
5.51.01.0008090 H90 Zapalenia stawów, układowe choroby tkanki łącznej oraz choroby infekcyjne kości i stawów wymagające intensywnego leczenia > 10 dni	11 583	-	19 227,78	19	1,29%	

* Przyjęto wycenę 1 pkt = 1,66 PLN. # Koszt hospitalizacji ważony wg trybu przyjęcia w 2022 roku: 3 287 – tryb planowy, 1 968 – tryb nagły [48].

1.4.7.2. Koszt hospitalizacji w OAiIT

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28. Nie odnaleziono danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych ze względu na zaostrzenie choroby lub przełom miasteniczny, dlatego przyjęto koszt osobodnia hospitalizacji zgodnie z najmniejszą liczbą punktów dla dorosłych wykazaną w *Katalogu produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT* [85]. Stanowi to podejście konserwatywne.

Koszt punktu rozliczeniowego dla OAiIT został przyjęty zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej z 5 czerwca 2023 roku [53]. Minister Zdrowia zatwierdził do realizacji rekomendacje uwzględnione w wariantcie nr 3 [45], który w ramach zakresu nr 6 obejmował świadczenie 03.4260.040.02 „Anestezjologia i intensywna terapia – hospitalizacja”; określono dla niego ostateczną cenę jednostki rozliczeniowej wynoszącą 1,72 [53].

Tabela 25. Koszt hospitalizacji w OAiIT

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła
5.53.01.0005019	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	851	1,72	1 463,72	[85]

Zgodnie z przedstawionymi danymi w rozdziale 1.3.4, średnia długość hospitalizacji w OAiIT dla pacjentów z rozpoznaniem miastonii wynosi 12,37 dni, zatem łączny koszt świadczenia to **18 106,22 PLN**.

1.4.7.3. Koszt wizyty ambulatoryjnej w związku ze zdarzeniami klinicznymi

W analizie rozpatrzono dwa rodzaje wizyt ambulatoryjnych związanych z wystąpieniem zdarzeń klinicznych:

- 1 wizyta w przypadku łagodnych zaostrzeń choroby,
- 1 wizyta kontrolna po hospitalizacji z powodu poważnych zaostrzeń choroby lub przełomu miastenicznego.

Dla obu ww. wizyt przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu wynoszący **122,25 PLN** (skalkulowany w załączniku w rozdziale 2.1.2).

1.4.7.4. Koszt PE

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego i rozliczany w *Katalogu produktów do sumowania* (kod produktu: 5.53.01.0000938).

Oprócz ww. świadczenia refundowany jest również zabieg plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją w ramach katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0000938), jednak jest to procedura jednodniowa, co nie odpowiada postępowaniu terapeutycznemu w leczeniu poważnych zaostrzeń lub przełomów miastenicznych.

Zatem w analizie uwzględniono koszt zabiegu plazmaferezy na podstawie wyceny świadczenia „Plazmafereza lecznicza” (kod produktu: 5.53.01.0000938). Świadczenie to obejmuje substytucję osocza do 3 000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji. Przyjęto, że będzie ono rozliczane razem z założoną wyceną hospitalizacji lub hospitalizacji w OAiIT.

Tabela 26. Koszt świadczenia – plazmafereza lecznicza

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	3 840	1,00*	3 840,00	[85]

* Analiza umów dot. hospitalizacji na oddziale neurologicznym zawartych przez ośrodki wykazała, że efektywna waga świadczenia wynosi 3 840 [31], dlatego przyjęto wycenę 1 pkt = 1 PLN. Wyższą wartość punktu rozliczeniowego uwzględniono natomiast podczas szacowania kosztów samej hospitalizacji (rozdział 1.4.7.1).

Zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 1.3.4 danymi o tym, że 4,38% chorych zastosowało dwie kuracje PE lub IVIG, a 3,80% – trzy lub więcej, dokonano korekty kosztu ww. świadczenia. W obliczeniach przyjęto, że u 3,80% pacjentów PE zastosowano 3 razy.

Tabela 27. Koszt świadczenia skorygowany liczbą kuracji – plazmafereza lecznicza

Koszt świadczenia PE [PLN]	Liczba kuracji	Odsetek pacjentów	Łączny koszt świadczenia [PLN]
3 840,00	1	100,00%	4 154,18
	2	4,38%	
	3	3,80%	

1.4.7.5. Koszt IVIG

W miastении leczenie przetoczeniami immunoglobulin odbywa się i jest rozliczane w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej:

- 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20 ml/kg m.c.;
- 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
- 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;
- 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;
- 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- 7) nasilenie objawów miastении w okresie ciąży.

Dawkowanie dożyłnej immunoglobuliny w programie określono następująco:

- pierwsze podanie – dawka 0,4 g/kg m.c. pacjenta; ogółem dawka leku od 1 do 2 g/kg m.c. pacjenta w ciągu 2-5 dni;
- kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego – wlewy od 0,4 g do 2 g/kg m.c. pacjenta na cykl, podawane w ciągu 2-5 dni.

Pacjenci z miastenią otrzymują IVIG w trakcie hospitalizacji wynikającej z poważnego zaostrzenia lub przełomu miastenicznego (na oddziale neurologicznym lub OAiT), dlatego w kalkulacjach uwzględniono wyłącznie koszt cyklu leczenia immunoglobulinami. Do jego wyznaczenia przyjęto średnią masę ciała pacjenta z miastenią w Polsce wynoszącą 77,29 kg (wyznaczoną w rozdziale 2.2) oraz dawkę 2 g/kg m.c. na cykl, zgodnie z polskimi zaleceniami terapeutycznymi dla miastении [63]. Koszt immunoglobulin wyznaczono w załączniku w rozdziale 2.4 i wynosi on 257,56 PLN za 1 gram.

Tabela 28. Koszt cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin

Parametr	Średnia masa ciała pacjenta z miastenią	Dawka IVIG na cykl leczenia [g/kg m.c.]	Dawka IVIG na cykl leczenia [g]	Koszt IVIG za 1 gram	Łączny koszt
Koszt jednego cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin	77,29	2	154,58	257,56	39 813,93

Podobnie jak w przypadku kosztów PE, dokonano korekty powyższego kosztu o liczbę cykli leczenia immunoglobulinami stosowanymi przez pacjentów z miastenią.

Tabela 29. Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin skorygowany liczbą kuracji

Koszt cyklu IVIG [PLN]	Liczba kuracji	Odsetek pacjentów	Łączny koszt świadczenia [PLN]
39 813,93	1	100,00%	43 071,43
	2	4,38%	
	3	3,80%	

1.4.7.6. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych

Uwzględniając odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych form opieki oraz terapii ratunkowych, przedstawione w rozdziale 1.3.4, obliczono łączne koszty leczenia zaostrzeń choroby oraz przełomów miastenicznych w podziale na pacjentów stosujących rozpatrywane w analizie strategie terapeutyczne (rawulizumab + SoC lub wyłącznie SoC). Podsumowanie ww. kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych

Parametr	Zaostrzenie choroby		Przełom miasteniczny	
	Odsetek pacjentów	Koszt [PLN]	Odsetek pacjentów / czas trwania	Koszt [PLN]
Rawulizumab + SoC				
Hospitalizacja	11,60%	7 954,83 PLN	100,00%	7 954,83 PLN
Hospitalizacja w OAiT	0,79%	18 106,22 PLN	100,00%	18 106,22 PLN
Wizyta ambulatoryjna	88,40%	122,25 PLN	-	-
Terapia ratunkowa IVIG	1,25%	43 072,10 PLN	7,51%	43 072,10 PLN
Terapia ratunkowa PE	0,55%	4 154,18 PLN	20,34%	4 154,18 PLN
Kontrolna wizyta ambulatoryjna	11,60%	122,25 PLN	100,00%	122,25 PLN
Łącznie		1 749,30 PLN		30 262,97 PLN
SoC				
Hospitalizacja	11,60%	7 954,83 PLN	100,00%	7 954,83 PLN
Hospitalizacja w OAiT	0,79%	18 106,22 PLN	100,00%	18 106,22 PLN
Wizyta ambulatoryjna	88,40%	122,25 PLN	-	-
Terapia ratunkowa IVIG	2,11%	43 072,10 PLN	12,70%	43 072,10 PLN
Terapia ratunkowa PE	0,93%	4 154,18 PLN	34,39%	4 154,18 PLN
Kontrolna wizyta ambulatoryjna	11,60%	122,25 PLN	100,00%	122,25 PLN
Łącznie		2 135,50 PLN		33 082,08 PLN

1.4.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.3.6, pacjenci stosujący rawulizumab i/lub terapię standardową doświadczają zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu (ból głowy, biegunki, zapalenia nosogardzieli i infekcji górnych dróg oddechowych), których leczenie nie generuje długoterminowych kosztów. W związku z tym przyjęto, że w razie wystąpienia zdarzenia niepożądanego choroby skorzystają z porady ambulatoryjnej (W11 – świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której całkowity koszt wynosi **71,72 PLN** (rozdział 2.1.2).

W modelu koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych są mnożone przez częstość ich występowania, zaprezentowaną uprzednio w rozdziale 1.3.6.

1.4.9. Koszty społeczne

Miastenia jest chorobą, która generuje relatywnie duże koszty społeczne ponoszone przez system ochrony zdrowia na leczenie jej samej oraz powikłań, powiększone o straty wynikające z utraty produktywności oraz indywidualne środki finansowe przeznaczane przez chorych na przystosowanie gospodarstwa domowego do niepełnosprawności i uzupełniające metody leczenia [11]. Miastenia ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów i ich opiekunów, zwłaszcza wówczas, gdy wystąpią poważne zaostrzenia choroby lub przełomy miasteniczne, będące stanem zagrożenia życia. Opiekunami są zazwyczaj członkowie rodziny lub przyjaciele – profesjonalści stanowią mniej niż 10% wszystkich opiekunów [21]. W związku z tym w modelu uwzględniono koszty społeczne związane przede wszystkim z:

- redukcją zatrudnienia spowodowaną miastenią (bezrobocie),
- koniecznością zapewnienia części pacjentów pomocy przez opiekuna,
- utraconą produktywnością w przypadku wystąpienia u pacjenta zdarzeń klinicznych.

Informacje na temat bezrobocia w Polsce zaczerpnięto z *Banku Danych Lokalnych* GUS [25]. GUS sprawozdaje bezrobocie rozumiane na dwa sposoby:

- bezrobocie rejestrowane – przyjmuje się, że bezrobotny to osoba, która aktualnie jest zarejestrowana zgodnie z prawem krajowym jako poszukująca pracy;
- bezrobocie wg definicji Międzynarodowej Organizacji Pracy (MOP) – bezrobotny to osoba, która spełnia równocześnie następujące warunki: ukończyła 14 lat, aktualnie nie pracuje ani nie odbywa przyuczenia do zawodu z elementami nauki praktycznej, poszukiwała aktywnie pracy w tygodniu badania lub w ciągu 6 tygodni poprzedzających badanie, a także jest zdolna do podjęcia pracy w tygodniu badanym lub następnym i wyraża gotowość podjęcia takiej pracy.

GUS bada stopę bezrobocia według definicji MOP w ramach BAEL – Badania Aktywności Ekonomicznej Ludności, przeprowadzanego co kwartał na próbie rotacyjnej 20 000 gospodarstw domowych. Stopa bezrobocia rejestrowanego wynosi przeciętnie ok. 1,5% poniżej stopy bezrobocia ustalonej w ww. badaniu [82]. W analizie uwzględniono najnowsze dostępne dane z BAEL za I kwartał 2023 roku, uwzględniające również liczbę pracujących na pełny lub niepełny etat [25]. Dane te przyłożono do ogólnej liczby ludności w wieku 15-89 lat w I kwartale 2023 roku w Polsce [25]. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Bezrobocie i wymiar pracy w Polsce

Parametr	Wartość	
Liczba ludności w wieku 15-89 lat w Polsce	29 720 000	
Liczba zatrudnionych wg definicji MOP w Polsce	Ogółem	16 852 000
	Pełny wymiar	15 691 000 (93,11%)
	Niepełny wymiar	1 161 000 (6,89%)
Odsetek pracujących w Polsce	56,70% (=16 852 000 / 29 720 000)	
Średnia liczba godzin pracy w Polsce	7,72*	

* Założono, że wymiar pełnego etatu to 8 godzin, a niepełnego – 4 godziny (1/2 etatu), a następnie wykorzystano odsetki zatrudnionych wg definicji MOP do obliczenia uśrednionej liczby godzin pracy w Polsce.

W polskim badaniu *Szczudlik 2020* z udziałem 339 dorosłych pacjentów z MG, w którym badano czynniki warunkujące jakość życia w MG, podano liczby pacjentów w zależności od ich statusu zatrudnienia – pracujących było 92 spośród 320 pacjentów, dla których zaraportowano takie dane, co daje odsetek 28,75%. Wielu badanych pacjentów korzystało z renty lub świadczeń opiekuńczych (n=97) lub było na emeryturze (n=94) [73]. Na podstawie powyższego odsetka (28,75%) oraz odsetka pracujących w Polsce (56,70%) obliczono % bezrobocia przypisanego chorym z gMG wynoszący 28,00% (=56,70%-28,75%).

Ponadto do oszacowania kosztów społecznych uwzględniono takie dane jak:

- wysokość stawki godzinowej, wynoszącej od lipca 2023 roku 23,50 PLN [38],
- odsetek świadczeń dodatkowych, wpływających na wysokość zatrudnienia równy 20,81% [56],
- czas wolny niepoświęcony na pracę (przez opiekunów, którzy nie pracują zawodowo, ponieważ zrezygnowali z pracy na rzecz opieki nad bliskim chorym na miastenię) wyceniono na 35,00% wynagrodzenia [35].

Celem oszacowania odsetka chorych wymagających pomocy opiekuna przeprowadzono celowane wyszukiwanie, w wyniku którego zidentyfikowano dwie publikacje, w których odsetki pacjentów z miastenią korzystających z takiej formy opieki wyniosły od 32,00% do 34,80% [21, 8]. W obliczeniach uwzględniono średnią równą 33,40%.

W publikacji *Schepelmann 2010* [70] zbadano wpływ socjoekonomiczny zaburzeń nerwowo-mięśniowych na przykładzie 107 niemieckich pacjentów z miastenią, stwardnieniem zanikowym bocznym lub dystrofią twarzowo-łopatkowo-ramieniową. Podano, że średnia liczba dni w roku, w których pacjenci z ww. chorobami byli nieobecni w pracy wyniosła 23 ± 19 dni [70]. Na potrzeby modelu przeliczono średnią utraconą liczbę godzin pracy z powodu choroby na 28 dni, co dało średnio 13,6 godzin/28 dni. Założono, że utracone godziny pracy dotyczą wyłącznie pacjentów z wynikiem MG-ADL ≥ 7 (pozostali są we względnie dobrym stanie zdrowia).

Pozostałe odsetki dotyczące długości pobytu w szpitalu lub porad ambulatoryjnych po wystąpieniu zdarzeń klinicznych przyjęto tak, jak opisano w rozdziale 1.3.4.

Wszystkie podane powyżej parametry wykorzystano do obliczenia kosztów utraconej produktywności spowodowanej wystąpieniem zdarzeń klinicznych. Łączne koszty utraconej produktywności wyniosły 290,18 PLN dla zaostrzeń choroby i 3 358,97 PLN dla przełomów miastenicznych. Zawierają one w szczególności:

- koszty nieobecności w pracy spowodowanej wystąpieniem danego zdarzenia klinicznego dla pracujących pacjentów z miastenią,
- koszty nieobecności w pracy opiekunów tych chorych, którzy wymagają takiej formy pomocy,
- koszty związane z bezrobociem spowodowanym chorobą u pacjentów z miastenią lub ich opiekunów, którzy zrezygnowali z pracy na rzecz opieki nad bliskim chorym na miastenię.

Koszty społeczne związane z wystąpieniem zdarzeń klinicznych w każdym cyklu modelu przyłożono do tych pacjentów, którzy mieli łączny wynik MG-ADL ≥ 7 , co opisano powyżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.5. Zestawienie parametrów modelu

1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
Parametry ogólne			
Perspektywa analizy	Płatnika publicznego	Wspólna (w. 1)	Pacjenci ponoszą część kosztów terapii standardowej (zarówno po stronie interwencji jak i komparatora), jednak koszty te stanowią niewielką część całkowitych kosztów z perspektywy wspólnej i są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, dlatego wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości (rozdział 1.1.4)
Horyzont czasowy	30 lat (dożywni)	5 lat (w. 2) 40 lat (w. 3)	Testowano warianty z alternatywnymi długościami horyzontu czasowego analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne (w. 4)	Zgodnie z Wytycznymi HTA [2]
Wiek początkowy pacjenta: wartość minimalna / maksymalna	55,5 lat	40,4 lat (w. 5) 70,6 lat (w. 6)	Zgodnie z danymi z badania CHAMPION MG [77] średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii wynosi 55,5 lat (odchylenie standardowe 15,1). W analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne wyznaczone jako średnia ± SD
Odsetek kobiet	51,1%	61,7% (w. 7)	Wartość alternatywna, obliczona w rozdziale 2.2 na podstawie danych dla polskiej populacji chorych na miastenię z pracy <i>Sobieszczuk 2022</i> [72]
Bazowy wynik w skali MG-ADL: minimalny / maksymalny	9,07	7,26 (w. 8) 10,88 (w. 9)	Testowano alternatywne wartości (± 20%) parametrów określających wyjściową charakterystykę modelowanej populacji
Bazowa długość trwania choroby: wartość minimalna / maksymalna	9,96 lat	7,97 lat (w. 10) 11,95 lat (w. 11)	
Dane kliniczne			
Zmiana MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania SoC lub po roku od przerwania terapii rawulizumabem	Stopniowy wzrost o 0,5 pkt/rok do maksymalnego poziomu MG-ADL w modelu = 21 pkt	Brak wzrostu MG-ADL (w. 12)	Testowano alternatywne poziomy zmiany poziomu MG-ADL u pacjentów stosujących wyłącznie SoC (brak zmiany, dwukrotnie szybszy wzrost MG-ADL)
		Stopniowy wzrost o 1 pkt/rok (w. 13)	
		Zmiana MG-ADL od razu po przerwaniu terapii rawulizumabem (w. 14)	Testowano alternatywne tempa rozpoczęcia zwiększania się wyniku MG-ADL u pacjentów po dyskontynuacji rawulizumabu, zakładające krótszy efekt utrzymywania się działania rawulizumabu po przerwaniu terapii lub jego brak
		Zmiana MG-ADL po pół roku od przerwania terapii rawulizumabem (w. 15)	
		Stopniowy wzrost do poziomu = 18 pkt (w. 16)	Testowano alternatywne wartości (mniejszą i większą) maksymalnego poziomu MG-ADL w modelowanej populacji

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
		Stopniowy wzrost do poziomu = 24 pkt (w. 17)	
		Powrót do wyjściowej wartości MG-ADL w ciągu roku (w. 18)	Testowano alternatywne założenie o braku postępowania choroby wraz z upływem czasu
Odsetek dyskontynuacji dla terapii rawulizumabem: minimalny / maksymalny			
Odsetek zdarzeń klinicznych, które są zaostrzeniami choroby (vs. przełomy miasteniczne): minimalny / maksymalny	92,16%	73,73% (w. 21) 100,00% (w. 22)	Testowano o 20% mniejszą lub większą wartość odsetka zdarzeń klinicznych, które są zaostrzeniami choroby (W przypadku wartości większej o 20% wynik przekraczał 100%, dlatego przyjęto scenariusz, w którym zaostrzenia choroby stanowią wszystkie zdarzenia kliniczne)
Koszty i zużycie zasobów			
Rozkład masy ciała z badania CHAMPION MG [77]			
Udziały leków stosowanych w ramach SoC – źródło danych	Udziały obliczone na podstawie AE Vyvgart (Tabela 20)	Udziały z badania CHAMPION MG [77] (w. 24)	Alternatywne wartości udziałów poszczególnych leków stosowanych jako SoC (uwzględniono tylko leki refundowane w Polsce)
Koszty leków stosowanych w ramach SoC – źródło danych	Raport refundacyjny NFZ	Obwieszczenie MZ (w. 25)	Testowano zastosowanie alternatywnego źródła danych dla wyznaczenia kosztów leków stosowanych w ramach SoC
Koszt monitorowania SoC: minimalny / maksymalny	116,46 PLN/cykl	86,12 PLN/cykl (w. 26)	Średni wariant oszacowania / minimalny wariant oszacowania
	116,46 PLN/cykl	146,80 PLN/cykl (w. 27)	Średni wariant oszacowania / maksymalny wariant oszacowania
Uwzględnienie kosztów utraconej produktywności dla opiekunów chorych na miastenię	Tak	Nie (w. 28)	Testowano brak wpływu tej kategorii kosztów na wyniki analizy
Uwzględnienie kosztów związanych z bezrobociem chorych na miastenię i ich opiekunów	Tak	Nie (w. 29)	Testowano brak wpływu tej kategorii kosztów na wyniki analizy
Użyteczności			
Użyteczność bazowa: wartość minimalna / maksymalna	0,692	0,644 (w. 30)	Testowano alternatywne (minimalną i maksymalną) wartości użyteczności bazowych (rozdział 1.3.7)
	0,692	0,739 (w. 31)	
Obniżenia użyteczności po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych: minimalne / maksymalne	Tabela 13	-20% (w. 32) +20% (w. 33)	Testowano wartości o 20% mniejsze lub większe od przyjętych w analizie podstawowej wartości obniżenia użyteczności po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (numer wariantu)	Komentarz
Długość trwania zdarzeń niepożądanych wpływających na obniżenie użyteczności: minimalna / maksymalna	Tabela 13	-20% (w. 34) +20% (w. 35)	Testowano długości trwania zdarzeń niepożądanych (i związanego z nimi obniżenia użyteczności) o 20% krótsze lub dłuższe od tych przyjętych w analizie podstawowej
Obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię	-0,030	0,000 (w. 36)	Testowano brak uwzględnienia wpływu tego parametru na wyniki analizy

1.5.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Założenia dotyczące podejścia do przypisanych rozkładów prawdopodobieństw wykorzystanych w analizie probabilistycznej przedstawiono poniżej:

- Rozkład w kategoriach odpowiedzi MG-ADL był zgodny z rozkładem Dirichleta, w oparciu o dane z badania;
- Ciągły rozkład zmiany wyników MG-ADL był zgodny z rozkładem normalnym, opartym na danych z badania;
- Wskaźniki przerwania leczenia [REDACTED]
- Odsetek zaostreżeń był zgodny z rozkładem beta opartym na danych z badania dla proporcji i błędów standardowych oraz metodzie momentów do szacowania parametrów;
- Parametry regresji (odpowiednio wskaźniki zdarzeń klinicznych i szacunki EQ-5D) były zgodne z wielowymiarowymi rozkładami normalnymi, próbkowanymi przy użyciu oszacowanych macierzy Cholesky'ego;
- Wartości obniżenia użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię były zgodne z rozkładem beta opartym na danych z badania i błędzie standardowym oraz metodzie momentów do szacowania parametrów. Czas trwania obniżenia użyteczności był natomiast zgodny z rozkładem normalnym, opartym na danych przyjętych w analizie podstawowej;
- Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki składające się na SoC były zgodne z rozkładem beta opartym na odsetkach bazowych i skalkulowanych błędach standardowych oraz metodzie momentów w podejściu do szacowania parametrów;

- Częstość zdarzeń niepożądanych była zgodna z rozkładem beta opartym na danych z badania dla proporcji i błędów standardowych oraz metodzie momentów do szacowania parametrów.

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Rozkład pacjentów w kategoriach odpowiedzi MG-ADL	Tabela 3	Dirichleta	w oparciu o dane z badania – dostępne w modelu Excel
Rozkład ciągły zmiany wyników MG-ADL	Tabela 4	Normalny	w oparciu o dane z badania – dostępne w modelu Excel
Wskaźniki przerwania leczenia	████	██	████
Odsetek zastrzeżeń wśród ogółu zdarzeń klinicznych	92,16%	Beta	SE = 0,038
Parametry regresji – częstość zdarzeń klinicznych	Tabela 5	Normalny	Dekompozycja Cholesky'ego – dostępne w modelu Excel
Parametry regresji – użyteczności stanów zdrowia	Tabela 11	Normalny	w modelu Excel
Obniżenia użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię - wartości	-0,030	Beta	SE = 0,010
Obniżenia użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię – czas trwania	Zaostrzenia: 8,11 Przełomy: 21,30	Normalny	Zaostrzenia: SE = 1,417 Przełomy: SE = 1,486
Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki składające się na SoC	Tabela 20	Beta	w oparciu o dane z badań – dostępne w modelu Excel
Częstość zdarzeń niepożądanych	Tabela 10	Beta	w oparciu o dane z badań – dostępne w modelu Excel

1.6. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [40] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W komunikacie Prezesa GUS w sprawie obowiązującej od 30.10.2023 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [3] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 63 460 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dziś 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Ultomiris®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu rawulizumabu w dodaniu do terapii

standardowej, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [67] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (rawulizumab + SoC vs. SoC). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne	Rawulizumab + SoC	SoC
Niezdyskontowane		
Lata życia (LY): pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALYs): pacjent	■	■
Liczba zaostrzeń choroby	■	■
Liczba przełomów miastenicznych	■	■
Zdyskontowane		
Lata życia (LY): pacjent	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALYs): pacjent	■	■
Liczba zaostrzeń choroby	■	■
Liczba przełomów miastenicznych	■	■

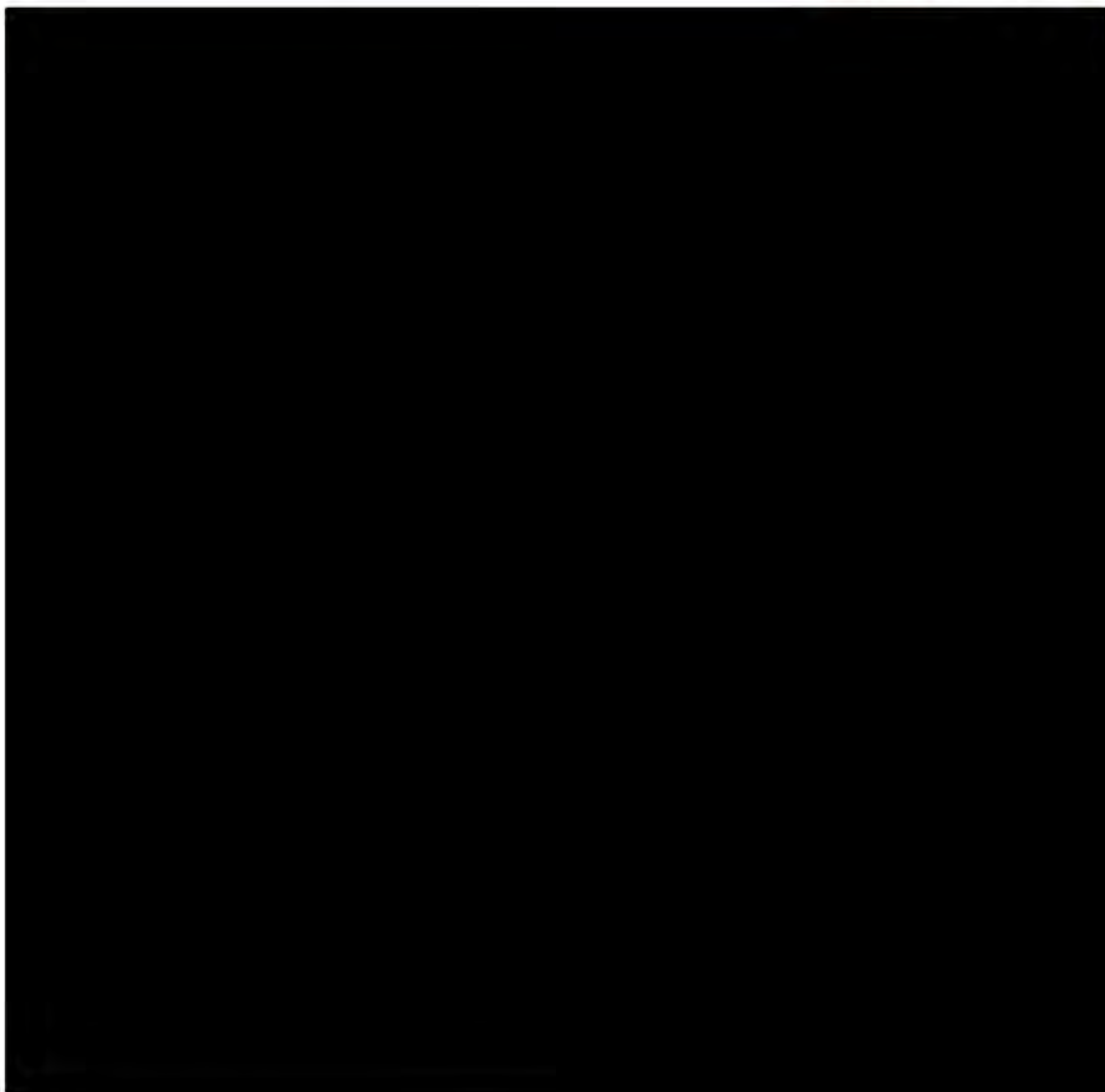
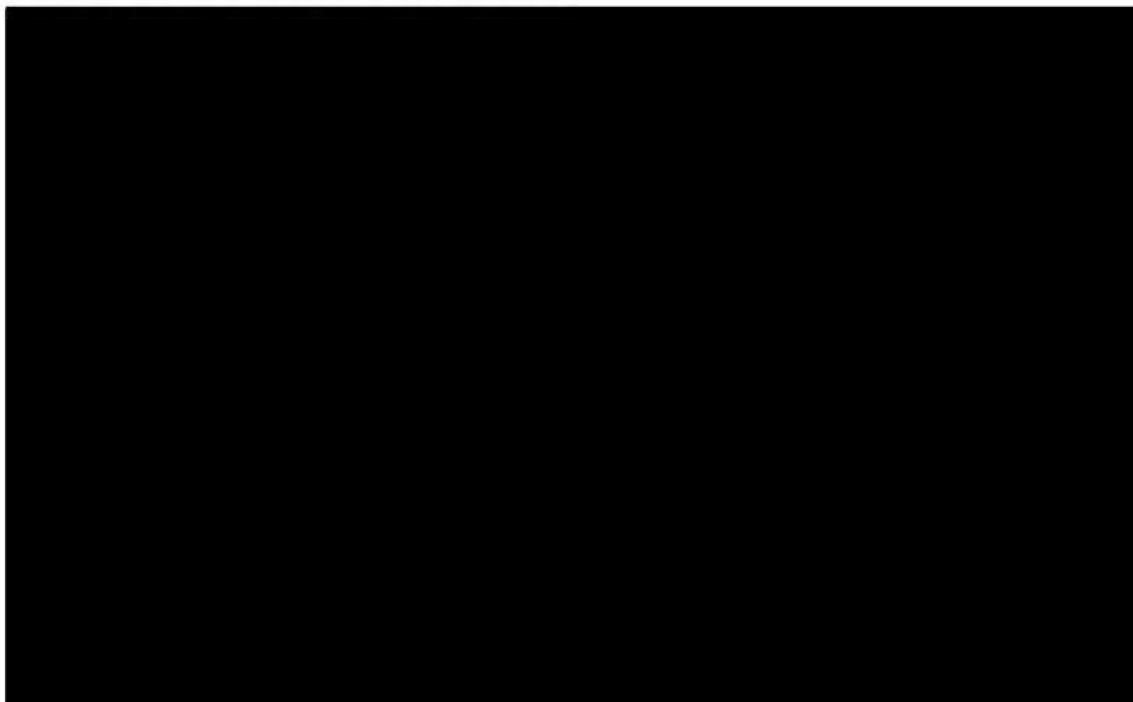


Tabela 36. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego

Koszty [PLN]	Rawulizumab + SoC	SoC
Niezdyskontowane		
Rawulizumab – substancja czynna	█	█
Rawulizumab – koszty podania	█	█
Terapia standardowa – substancje czynne	█	█
Diagnostyka i monitorowanie	█	█
Leczenie zdarzeń klinicznych (zaostreżeń lub przełomów)	█	█
Leczenie zdarzeń niepożądanych	█	█
Utracona produktywność	█	█
Razem	█	█
Zdyskontowane		
Rawulizumab – substancja czynna	█	█

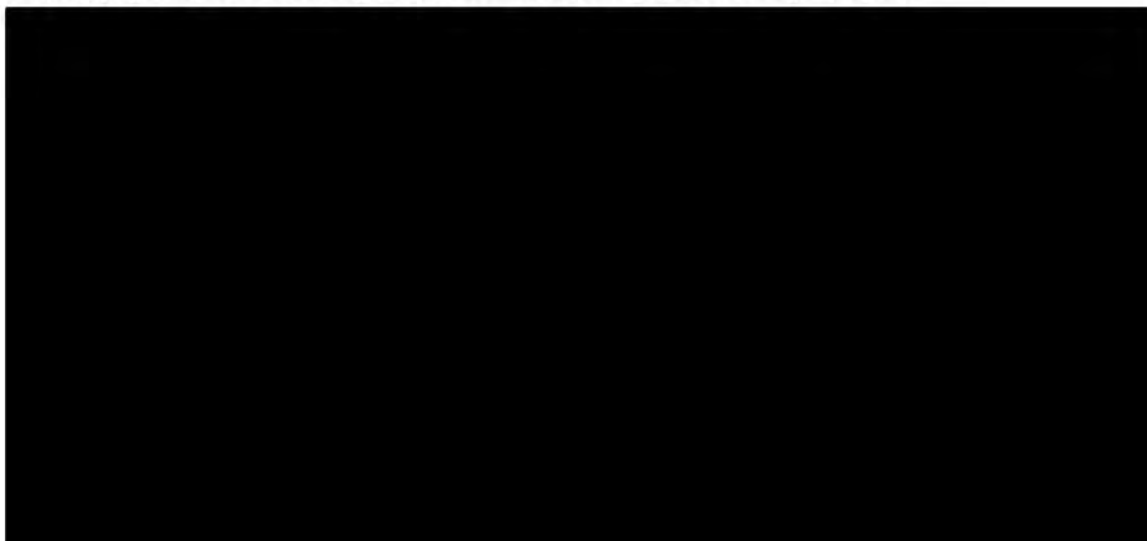
Koszty [PLN]	Rawulizumab + SoC	SoC
Rawulizumab – koszty podania	■	■
Terapia standardowa – substancje czynne	■	■
Diagnostyka i monitorowanie	■	■
Leczenie zdarzeń klinicznych (zaostreżeń lub przełomów)	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■
Utracona produktywność	■	■
Razem	■	■

Rysunek 3. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane ■



1.7.2. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Ultomiris®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

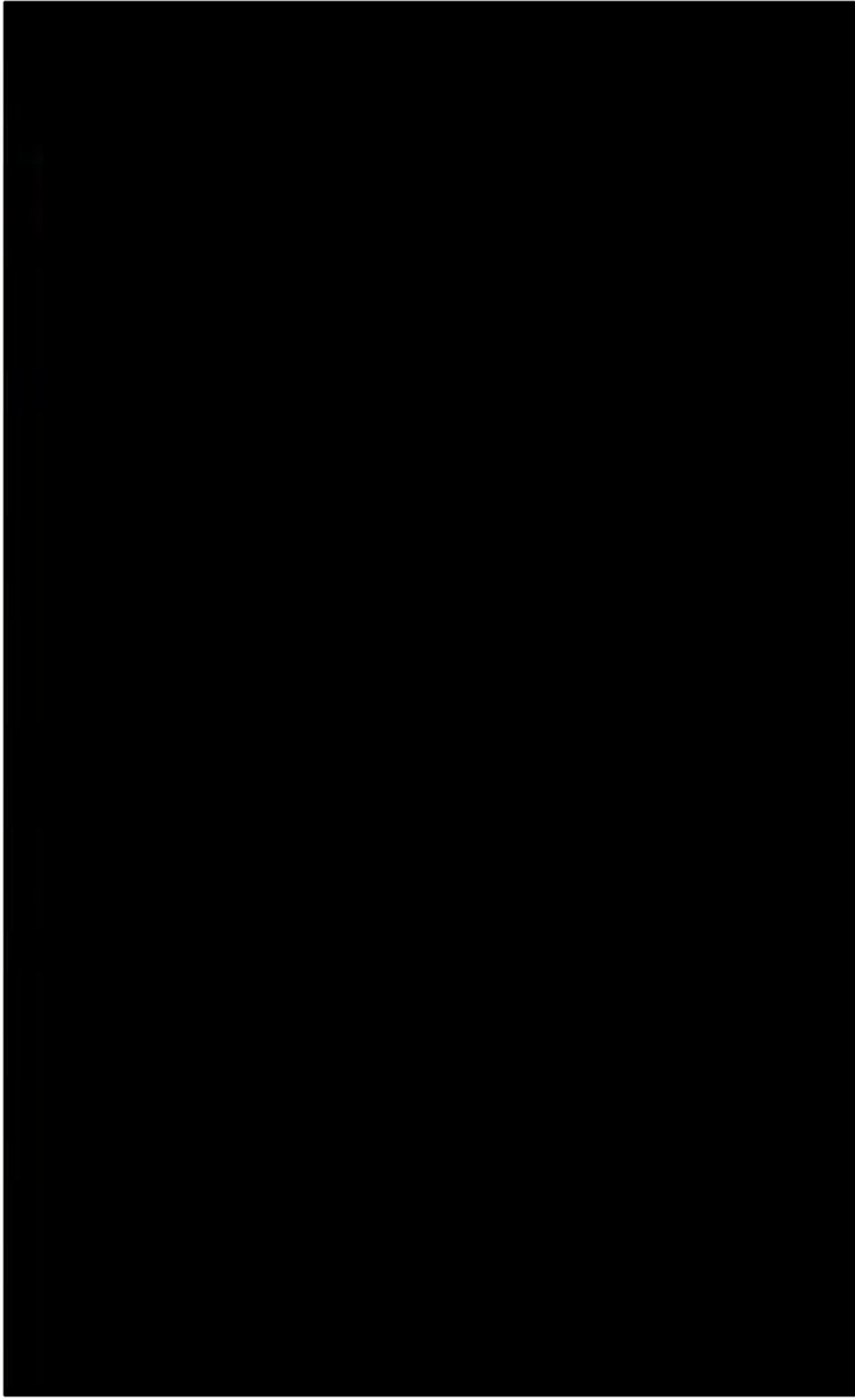


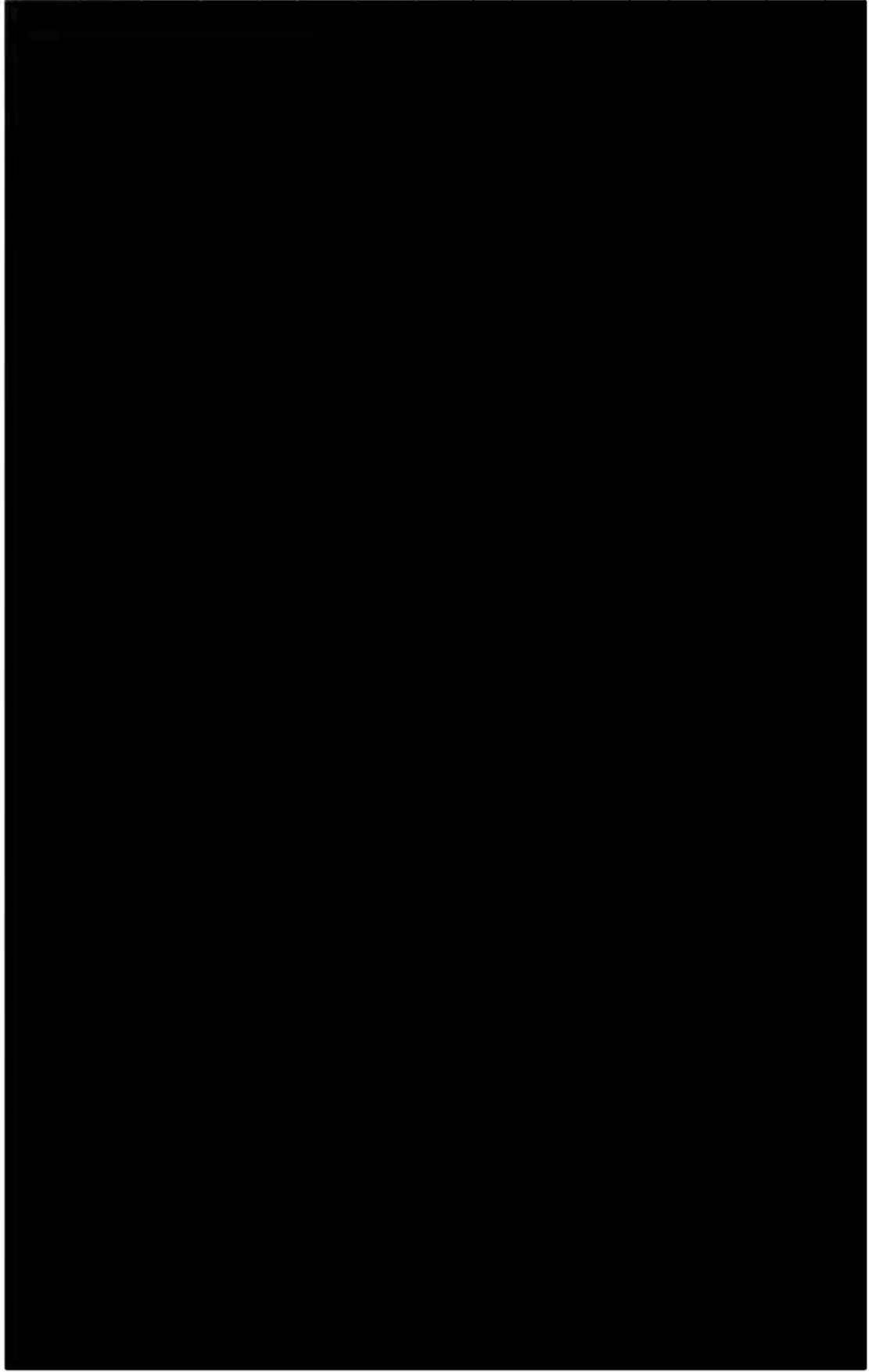
W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem rawulizumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii gMG ARCh+ – SoC. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDACTED]

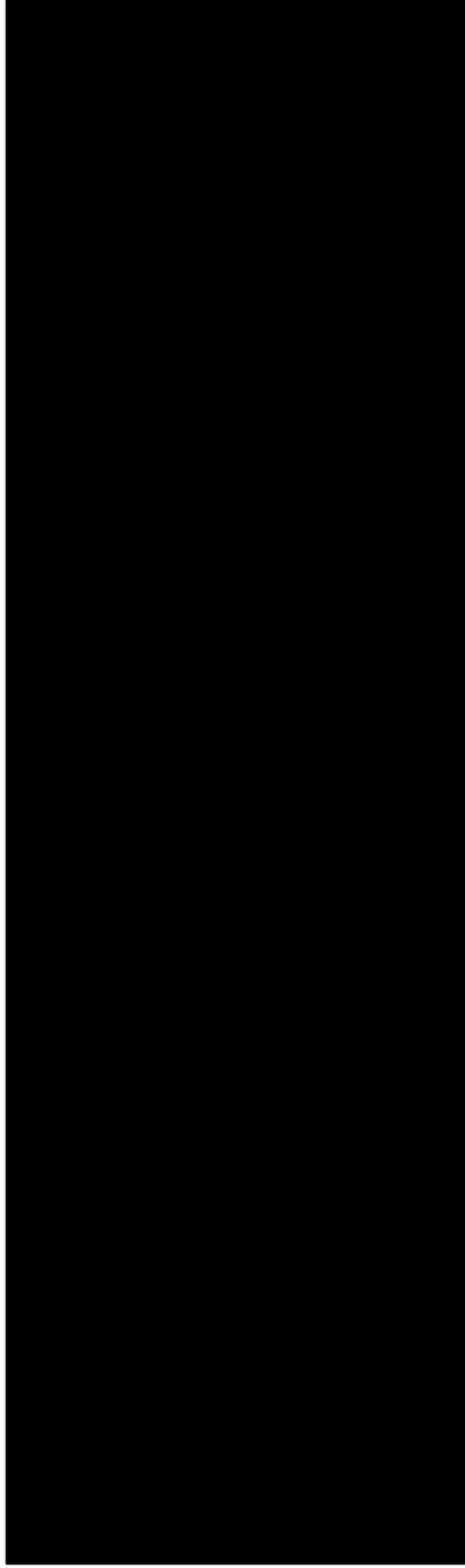
1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

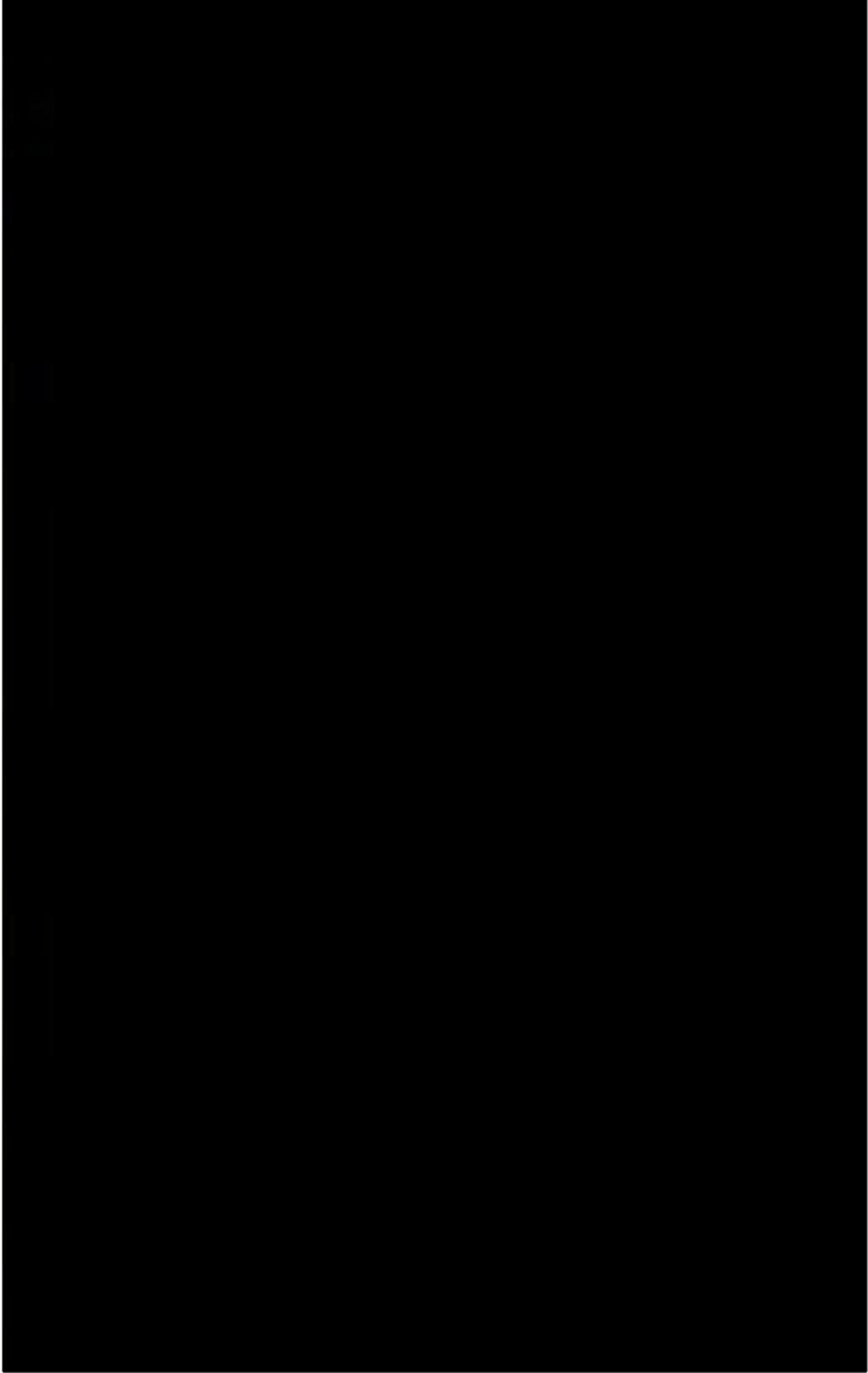
W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

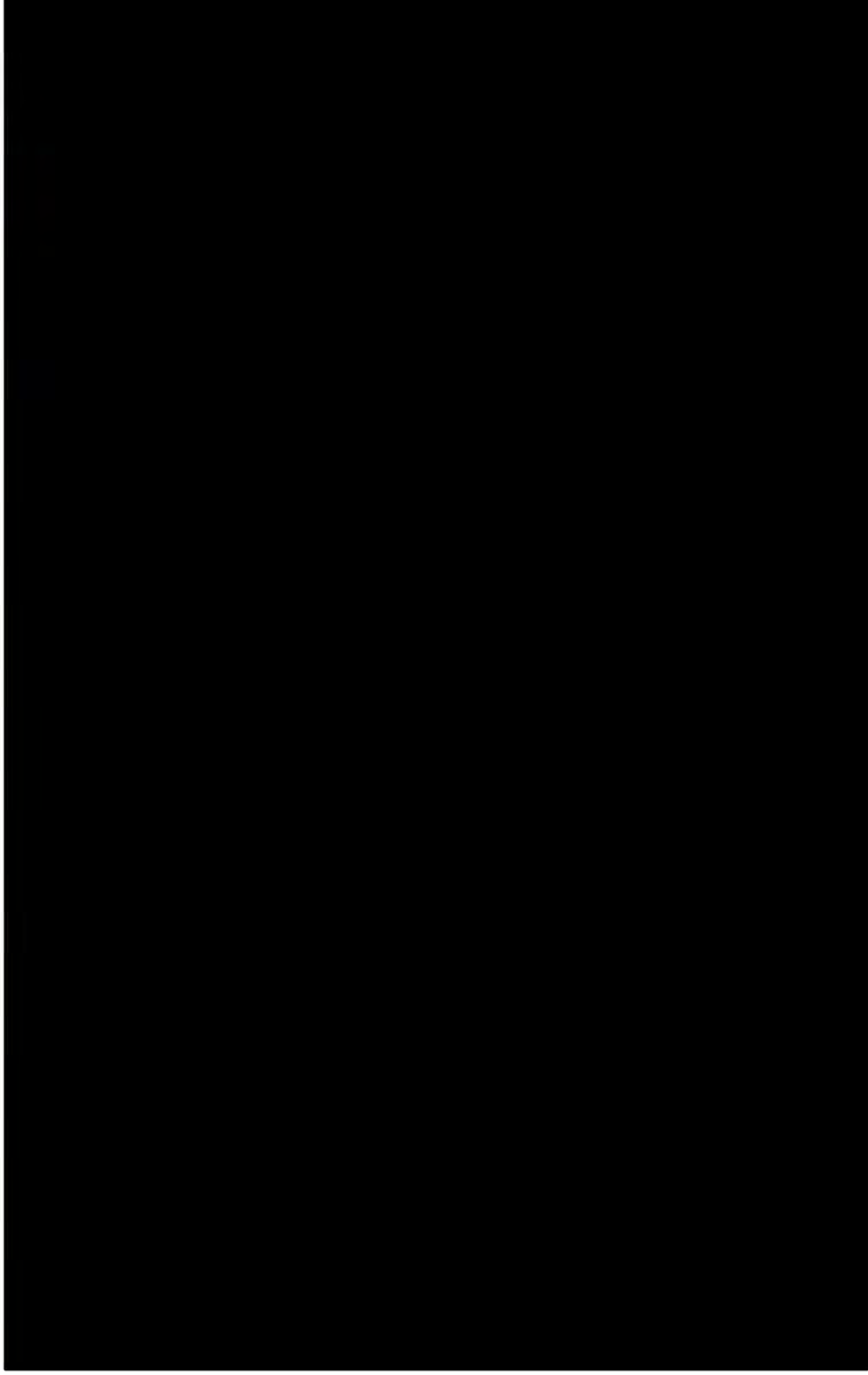
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.











[REDACTED]

W przeprowadzonej deterministycznej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto

[REDACTED]

[REDACTED]. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla

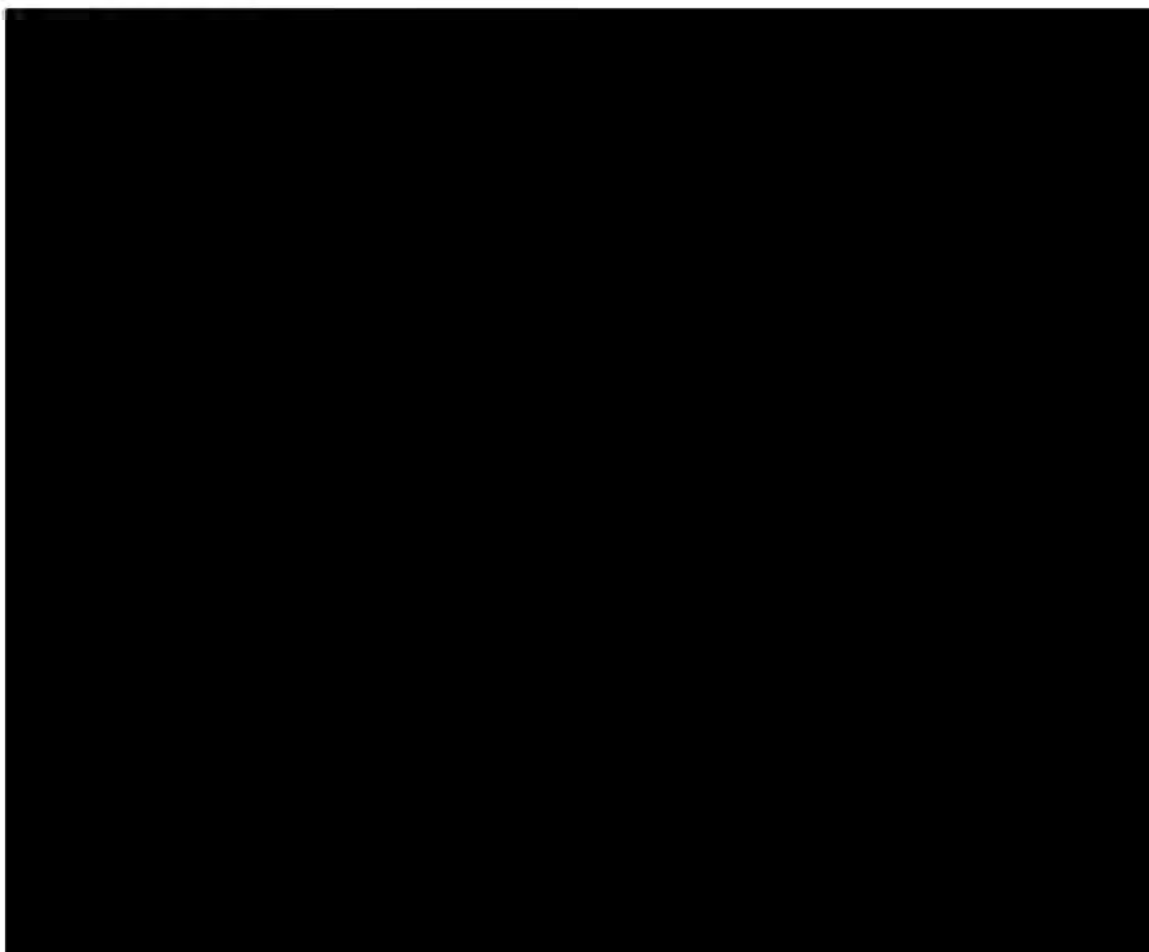
[REDACTED]

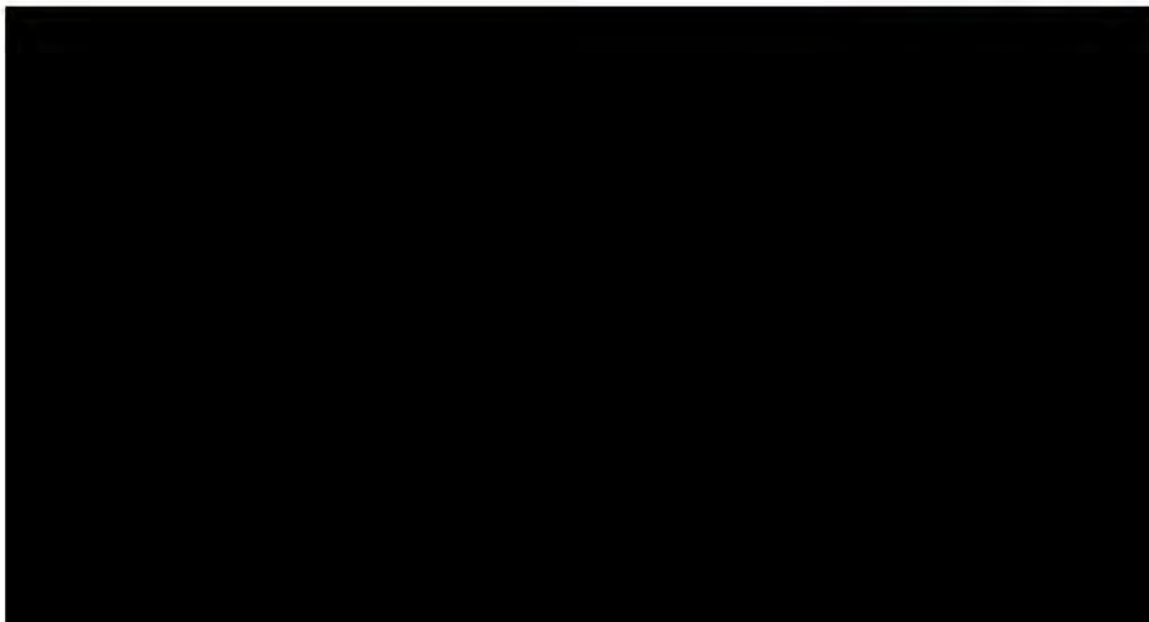
[REDACTED]

1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość – QALY).



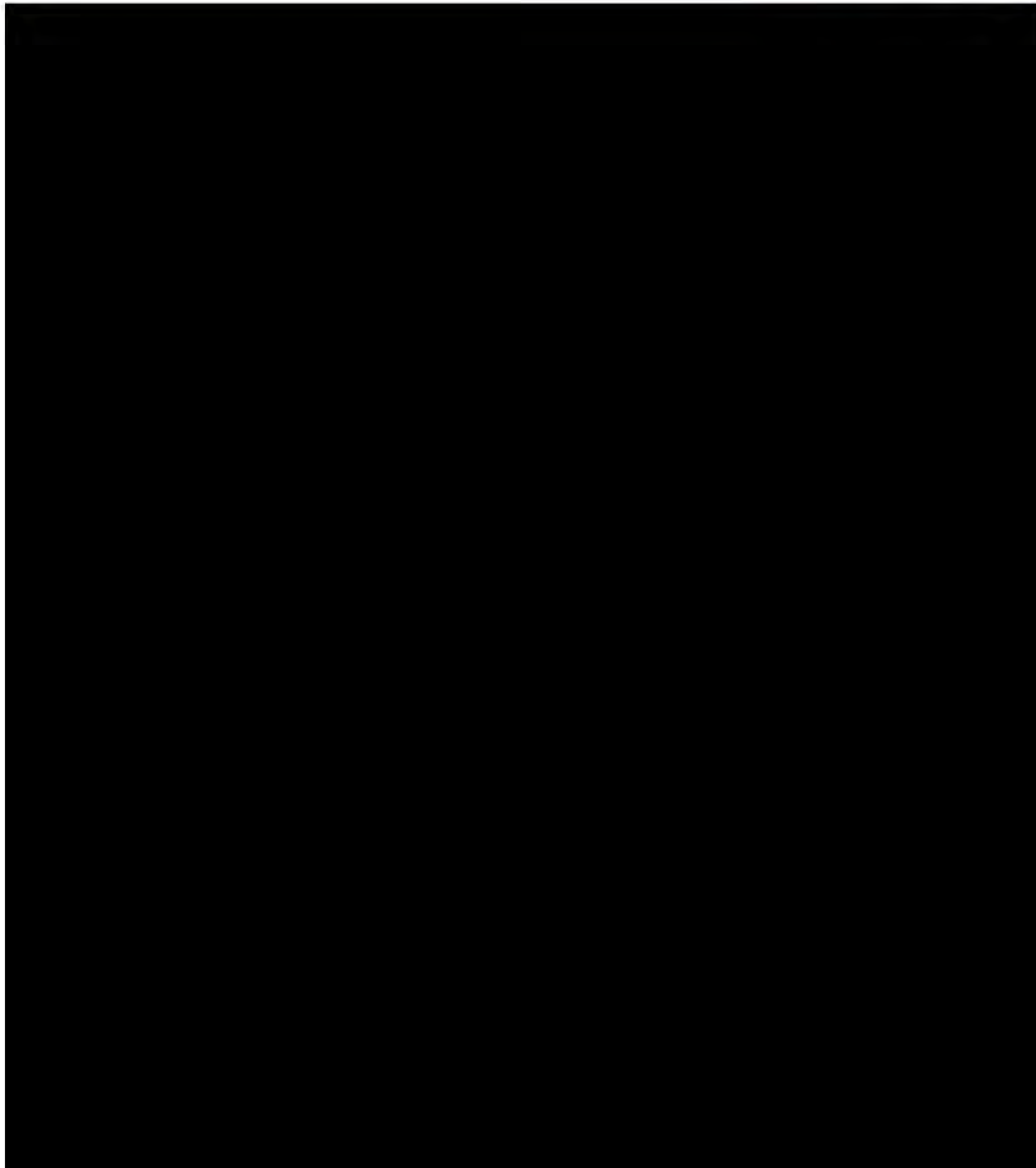


Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [redacted] zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach leczenie z zastosowaniem rawulizumabu + SoC pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do SoC. Prawdopodobieństwo, że [redacted] rawulizumab + SoC jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted]

[redacted]

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [redacted]

Parametr	Rawulizumab + SoC	SoC	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (rawulizumab + SoC vs. SoC) [PLN/QALY]		[redacted]	



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [redacted] zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach leczenie z zastosowaniem rawulizumabu + SoC pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do SoC. Prawdopodobieństwo, że [redacted] rawulizumab + SoC jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) [redacted]

1.8. Ograniczenia

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT [2] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, co wynika z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego i jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności. Niemniej jednak niepewność co do długoterminowego efektu leczenia RAV nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na kontynuację badania CHAMPION MG podczas fazy extension potwierdzającą utrzymywanie się skuteczności RAV w czasie.
- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badania CHAMPION MG. Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie [32,78]. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przzerwali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia. Założenia te szczegółowo testowano w ramach analizy wrażliwości (warianty 12-17); sprawdzono także scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po roku od przerwaniu stosowania (wariant 18).

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń i nie wpływają na zmianę wnioskowania.

1.9. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultomiris® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (o strukturze Markowa), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono stany zdrowotne oparte na wynikach MG-ADL, odzwierciedlające przebieg choroby oraz skuteczność leczenia w perspektywie dożywotnego horyzontu czasowego.

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem rawulizumabu.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne oraz z perspektywy wspólnej, płatnika publicznego i pacjenta, ze względu na częściowe współpłacenie chorych za leki stosowane w ramach terapii standardowej. Terapię z udziałem rawulizumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty rawulizumabu, koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty terapii standardowej i jej monitorowania, koszty terapii ratunkowej (w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty społeczne.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5,0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w leczeniu pacjentów z gMG i anty-AChR oceniana była w ramach wielośrodkowego badania klinicznego III fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą – CHAMPION MG. Dodatkowo długoterminową skuteczność rawulizumabu potwierdzono w przedłużonej fazie badania [32, 77]. W badaniu CHAMPION MG odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali MG-ADL definiowano jako poprawę o co najmniej 3 punkty. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu był wyższy w grupie rawulizumabu w porównaniu do komparatora (SoC). Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Należy również podkreślić, iż terapia bez rawulizumabu (SoC) w docelowej populacji chorych związana była z wyższymi odsetkami pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej: podczas fazy randomizowanej badania u 12 pacjentów (13% pacjentów; 19 zdarzeń) zastosowano terapię ratunkową, natomiast podczas okresu *extension* (SoC→RAV+SoC) liczba zastosowanych terapii ratunkowych spadła do 4 zdarzeń (4% pacjentów). Korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, a tym samym zmniejszenia zastosowania terapii ratunkowej, generuje mniejsze obciążenie chorobą dla systemu opieki zdrowotnej. Najczęściej stosowaną terapią ratunkową wśród pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego w przebiegu uogólnionej miastenii były dożylnie immunoglobuliny, których ciągła dostępność dla polskich pacjentów jest niepewna, ze względu na ich deficytowy charakter. Pacjenci mają dostęp do terapii ludzkimi immunoglobulinami dożylnymi i podskórnymi w ramach trzech programów lekowych (B.17.; B.62.; B.67.), ale wg konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej faktycznie dostęp ten jest ograniczony ze względu na niedobory immunoglobulin na rynku polskim. Zmusza to lekarzy do stosowania nieoptymalnych terapii u tych pacjentów, którzy mają jakąkolwiek alternatywę. Otrzymują inny lek lub mniejsze dawki, po to, żeby zaoszczędzić immunoglobuliny dla tych pacjentów, dla których ich podanie jest warunkiem przeżycia [69]. Biorąc pod uwagę powyższe, zmniejszenie zastosowania terapii ratunkowej immunoglobulinami u chorych z miastenią leczonych rawulizumabem będzie miało również pozytywny wpływ na pacjentów z innymi chorobami w sytuacjach zagrożenia życia (większa liczba immunoglobulin dla tych pacjentów np. dla chorych z pierwotnymi niedoborami odporności).

Przy nasilonych objawach choroby, które trudno poddają się leczeniu lekami, które obecnie pacjenci z miastenią mają do dyspozycji (leki objawowe oraz leki immunosupresyjne), jakość życia chorego jest gorsza (tzn. kłopoty z mówieniem, osłabienie mięśni nóg, itp.). Ponadto leczenie GKS powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych z gMG jest czasem niezbędne przez wiele lat, a nawet dożywotnio [63]. Stosowanie rawulizumabu przyczynia się do ograniczenia przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) u pacjentów z miastenią. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL dla leku Ultomiris® [15], podczas fazy *extension* (po 60 tyg.) do badania CHAMPION MG prawie połowa pacjentów (47,8%) stosujących rawulizumab zgłosiła zmianę przyjmowanych leków immunosupresyjnych (28,0% zmniejszyło dobową dawkę kortykosteroidów, 6,2% zaprzestało leczenia kortykosteroidami).

Retrospektywna analiza 140 pacjentów z bazy danych IQVIA PharMetrics Plus z lat 2006-2022, którzy otrzymywali ciągłe leczenie inhibitorami C5 (do tej kategorii zalicza się rawulizumab), wykazała zmniejszenie zużycia kortykosteroidów. W szczególności, odsetek pacjentów stosujących prednizon w wysokich dawkach (dawka dobowe > 10 mg/dziennie) zmniejszył się z 50% do 35%, a w całej grupie pacjentów wielkość dziennej dawki dobowej zmniejszyła się o 40%. Co więcej, zaobserwowano też zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby o 76% i przełomów miastenicznych o 67% w badanej grupie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania inhibitorów C5 [37]. Ta analiza danych dotyczących roszczeń w USA ilustruje duże obciążenie długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów w dużych dawkach u pacjentów z gMG oraz duże obciążenie chorobami współistniejącymi.

W badanej populacji 25% pacjentów przyjmowało długotrwałe kortykosteroidy. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów zwiększyło u pacjentów z miastenią ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,8%), chorób układu krążenia (5,6%), cukrzycy typu 2 (5,3%), osteoporozy (5,0%) czy otyłości (4,5%) [71].

Ograniczenie przewlekłego stosowania GKS będzie miało zatem pozytywny wpływ na jakość życia, a także obciążenie chorobą analizowanej populacji pacjentów.

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu rawulizumabu + SoC wynosi [redacted] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej w grupie SoC [redacted]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Ultomiris® pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość o [redacted]. Ponadto terapia rawulizumabem zmniejsza liczbę zaostrzeń [redacted] oraz przełomów miasteniczych [redacted], w porównaniu z SoC co ma bezpośrednie przełożenie na zmniejszone zużycie terapii ratunkowej u pacjentów z gMG, w tym przede wszystkim zużycie deficytowych immunoglobulin, które będą mogły być wykorzystane dla innych pacjentów np. dla pacjentów z niedoborami odporności. Patrząc na specyfikę choroby to właśnie zmniejszenie liczby zaostrzeń stanowi ważną miarę efektów zdrowotnych. Zastosowanie rawulizumabu pozwoli na zmniejszenie liczby zaostrzeń o [redacted] w porównaniu do SoC w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Przyjmując powyższą miarę efektów zdrowotnych inkrementalny koszt za uniknięte zaostrzenie wynosi [redacted]. Leki stosowane w chorobach rzadkich to bardzo specyficzna grupa leków, dlatego przykładanie tej samej miary efektów dla tych leków i leków stosowanych w chorobach powszechnych jaką jest QALY powinno uwzględniać inne granice opłacalności i z większą tolerancją powinniśmy patrzeć na wyniki, które wyrażone są w innych miarach efektów, specyficznych dla danej choroby rzadkiej (np. uniknięte zaostrzenia). Od jakiegoś czasu toczy się dyskusja na temat zasadności wykorzystywania konwencjonalnej analizy efektywności kosztowej uwzględniającej QALY w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Zastosowanie takiego podejścia może zaniżyć wartość leczenia ciężkiej choroby rzadkiej, ponieważ nie uwzględnia w pełni korzyści wynikających z zapobiegnięcia katastrofalnym konsekwencjom chorób rzadkich poprzez wprowadzenie skutecznego leczenia [60].

Łączne koszty w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania rawulizumabu + SoC [redacted].

W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [redacted].

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Ultomiris® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do standardowej terapii (SoC). Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [redacted].

[redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Rawulizumab pozostaje bardziej skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu z SoC we wszystkich przeprowadzonych symulacjach.

[redacted]

[redacted] obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, tym samym brak jest specyficznych kryteriów refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich [2, 18, 76]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu

Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (PKB *per capita*), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia jest jednym z 13 kryteriów branych pod uwagę przy podejmowaniu przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji, a także jednym z 7 kryteriów branych pod uwagę w trakcie negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną [76].

Należy zauważyć, że leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich niejednokrotnie znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie refundacyjnej (por. załącznik 2.7), co wynika ze specyfiki chorób rzadkich, w tym między innymi bardzo organicznej liczebności populacji [65, 59].

Od wielu lat w przestrzeni publicznej pojawiają się opinie, że próg opłacalności kosztowej w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich powinien być zdefiniowany inaczej niż dla wszystkich chorób i procedur [17, 18, 40, 66, 81]. O zniesienie progu opłacalności w przypadku terapii chorób rzadkich (których zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 000 mieszkańców lub którą dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju) bezskutecznie apelował w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich oraz Parlamentarny Zespół ds. Onkologii [18].

W dniu 24 sierpnia 2021 r., Uchwałą nr 110 został przyjęty Plan dla Chorób Rzadkich, który zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych [59]. Autorzy wskazali, że „niespełnienie kryterium progu efektywności kosztowej niekoniecznie powoduje brak refundacji, jednak istotnie utrudnia proces negocjacji cenowych, które nie mogą odnosić się do relacji kosztów do korzyści klinicznych określonych możliwie najbardziej uniwersalnie (a nie specyficznie dla danej choroby) z wykorzystaniem kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość” [59]. Zgodnie ze wspomnianym Planem, w celu zachowania kontekstu negocjacyjno-decyzyjnego, do dnia 30 czerwca 2023 r. planowane jest określenie i wprowadzenie do ustawy o refundacji wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla leków zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich [59].

W swojej wypowiedzi z 2018 roku dotyczącej finansowania leczenia chorób rzadkich, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dr Roman Topór-Mądry podkreślił, że „kiedy analiza kliniczna z dużą siłą potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo leczenia określoną cząsteczką, stosunek kosztów do efektów wcale nie musi być decydujący przy wydawaniu rekomendacji” [66].

W latach 2015-2021, 58 leków o statusie leku sierociego otrzymało pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT, a następnie zostało objętych refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Informacja na temat wysokości ICUR była dostępna w przypadku 23 spośród nich [65]. Przeprowadzona analiza praktyki decyzyjnej w latach 2015-2021 (por. załącznik 2.7) pozwala zauważyć, że leki sieroce, charakteryzujące się wysoką wartością kliniczną, mogą uzyskać pozytywną rekomendację AOTMiT oraz pozytywną decyzję refundacyjną nawet w sytuacji kilkukrotnie przekroczonego progu efektywności kosztowej.

Wyniki przeprowadzonego w 2020 roku przeglądu literatury, stron krajowych agencji HTA i ministerstw zdrowia oraz doniesień medialnych, w celu oceny procesów refundacyjnych dla leków sierocych w innych niż Polska krajach (Unia Europejska, Australia, Kanada, Nowa Zelandia oraz Stany Zjednoczone), wskazują, że większość ocenianych krajów nie wprowadziła dotychczas żadnych rozwiązań w zakresie oceny leków sierocych, z wyjątkiem zniesienia lub ograniczenia wyników analizy ekonomicznej [81]. Należy jednak wskazać, iż w wybranych krajach UE zaczyna się wprowadzać do systemu refundacji odrębne kryteria dostosowane do specyfiki chorób rzadkich tj. wyższy próg opłacalności (UK, Szkocja, Walia), czy elementy wielokryterialnej analizy decyzyjnej [22, 51, 81] (obecnie, jedynie w dwóch państwach – Rumunii i w Bułgarii – wielokryterialna analiza decyzyjna jest stosowana w pełnym wymiarze [81]).

Tabela 42. Ocena leków sierocych w UE [22, 51]

Podjęcie dostosowane do specyfiki chorób rzadkich	Państwo
Wyższy próg opłacalności	UK, Szkocja, Walia

Podejście dostosowane do specyfiki chorób rzadkich	Państwo
Brak prognozy opłacalności	Czechy, Słowacja, Rumunia, Bułgaria, Irlandia, Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Francja i Łotwa
Rezygnacja z oceny ekonomicznej, akceptacja dowodów alternatywnych	Niemcy
Rezygnacja z oceny ekonomicznej poniżej określonego wydatku	Francja
Instrumenty dzielenia ryzyka	Wszystkie kraje UE

Uwzględnienie dyskontowania w analizie ekonomicznej oznacza, że koszty i korzyści zdrowotne występujące w modelu wcześniej mają większą wagę, niż występujące w późniejszych latach. W przypadku terapii stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych chorób bardziej prawdopodobne jest generowanie korzyści zdrowotnych w dłuższych okresach czasowych ze względu na dożywotni i często postępujący charakter choroby [68]. W związku z powyższym, zastosowanie dyskontowania do interwencji, która wpływa na korzyści zdrowotne w horyzoncie kilku dziesięcioleci, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Ultomiris®, powoduje, że efekty zdrowotne w długim okresie zostają silnie zredukowane, co ma istotny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Mając na uwadze przedstawione powyżej uwarunkowania dotyczące dyskontowania efektów zdrowotnych, zasadne wydaje się przyjęcie, że w analizie podstawowej występuje niedoszacowanie efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem rawulizumabu w leczeniu uogólnionej miastenii. Wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów należy rozpatrywać w kontekście wyników uzyskanych w wariancie z brakiem dyskontowania efektów zdrowotnych [REDACTED]

Walidacja modelu

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem rawulizumabu w ocenianej populacji.

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania terapii rawulizumabem. Było to porównanie stosowania rawulizumabu lub ekulizumabu w leczeniu uogólnionej miastenii, przeprowadzone techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie rawulizumabu było technologią tańszą i wiązało się ze znacznie mniejszą liczbą infuzji dożylnych leków u pacjentów. Ekuizumab nie jest jednak aktualnie refundowany i stosowany w polskiej praktyce klinicznej leczenia miastenii.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która obejmowała wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu, a także testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów.

Wnioski końcowe

Miastenia to choroba odznaczająca się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia – od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i potykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż do niewydolności oddechowej. Choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia przełomów miastenicznych.

Mimo relatywnie niedużej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią jest znaczące, w szczególności ze względu na potrzebę prowadzenia leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, a także występowanie ciężkich zaostrzeń choroby oraz ryzyko śmierci w razie wystąpienia przełomu miastenicznego. U pacjentów w przebiegu ww. zdarzeń stosowane są kosztowne immunoglobuliny dożylne (IVIG) lub plazmaferezy (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjentów z miastenią jest dłuższa niż w przypadku hospitalizacji z innych przyczyn [63].

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab) wiązałoby się z istotną, długotrwałą poprawą wyników zdrowotnych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których

występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR). [REDACTED]

Należy podkreślić, że obecny system oceny technologii medycznych w Polsce nie uwzględnia specyfiki chorób rzadkich, jednak przyjęty w 2021 roku *Plan dla Chorób Rzadkich* zakłada zmiany w ścieżce oceny terapii leków sierocych m.in. w zakresie progu efektywności kosztowej dla tych leków [59]. Miastenia jest określana jako choroba rzadka [63]. Efektywność kosztowa rawulizumabu (leku o udowodnionej skuteczności w terapii miastenii), zgodnie z *Planem dla Chorób Rzadkich*, powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Świadczenia związane z kwalifikacją i monitorowaniem do programu lekowego

2.1.1. Badania wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej

W analizie przyjęto, że następujące badania przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorujące leczenie pacjentów w programie lekowym będą wykonywane w ramach porady ambulatoryjnej „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” [86] (obejmujące również wykonanie badań laboratoryjnych):

- oznaczenie statusu serologicznego miastennii (weryfikacja pod kątem obecności przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin),
- ocena w skali MG-ADL.

2.1.2. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń z *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* [84] na podstawie których dokonano kalkulacji kosztów świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego [61]. W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnią cenę 1 punktu w wysokości 1,63 PLN [31].

Tabela 43. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	Szczegóły
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	71,72	zgodnie z definicją świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	122,25	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	216,79	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2

2.1.3. Wyceny punktowe

W obliczeniach kosztów jednostkowych porad ambulatoryjnych i badań wykonywanych w ramach tych porad, a także świadczeń związanych z programem lekowym oraz hospitalizacji przyjęto średnie ceny 1 punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [31] (analizowano ceny kontraktów na rok 2024 w województwie małopolskim). Zestawienie wycen punktowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyceny punktowe przyjęte w analizie

Kategoria kosztów	Kod i nazwa produktu kontraktowanego	Cena produktu [PLN]
Wizyty i badania diagnostyczne	02.1220.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII	1,73
Świadczenia związane z wnioskowanym programem lekowym	03.0000.367.02 - PROGRAM LEKOWY - LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROÓB NEUROLOGICZNYCH	1,64

2.2. Masa ciała pacjentów z miastenią w Polsce

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi, stosunek kobiet do mężczyzn wśród chorych na miastenię w Polsce wyniósł w 2018 roku 1,62:1, co w przeliczeniu daje około 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn [72]. Blisko 70% pacjentów pierwsze objawy miastonii miało po ukończeniu 50 roku życia [72].

Średnia masa ciała pacjentów w badaniu CHAMPION MG [77] wyniosła w ramieniu rawulizumabu 91,6 kg przy średnim wieku pacjentów wynoszącym 58 lat (dla całej populacji objętej badaniem było to, odpowiednio, 91,2 kg i 55,6 lat). Charakterystyka populacji w badaniu wskazuje jednak, że kobiety stanowiły 51% pacjentów w badaniu. Ponadto pacjenci z Europy stanowili 37% badanej populacji, podczas gdy 46% byli to mieszkańcy Ameryki Północnej.

Zgodnie ze zidentyfikowanym opracowaniem, przeciętna masa ciała mieszkańca Europy wynosi 70,8 kg, podczas gdy mieszkańca Ameryki Północnej – 80,7 kg; w Europie 55,6% ludności ma nadwagę, zaś w Ameryce Północnej jest to 73,9% [80].

W związku z powyższymi rozbieżnościami, podjęto próbę obliczenia średniej masy ciała pacjentów z miastenią w Polsce.

W drodze przeprowadzonego celowego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji raportujących średnią masę ciała w Polsce. W związku z tym wykorzystano dostępne informacje na temat wzrostu oraz BMI, które pozwalają na wyznaczenie masy ciała ze wzoru:

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{\text{wzrost}^2 [m^2]}$$

Posłużono się w tym celu następującymi publikacjami, zawierającymi ww. informacje:

- *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r.* [26] – opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego, zawierające najnowsze opublikowane dane na temat wzrostu dorosłych wg płci i grup wiekowych w Polsce. Późniejsze publikacje GUS zawierają wyłącznie dane na temat wzrostu dzieci w wieku do 15 lat;
- *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2019 r.* [27] – opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego, w którym odnaleziono odsetki mężczyzn i kobiet wg grup wiekowych w poszczególnych kategoriach BMI;
- *Narodowy Test Zdrowia Polaków z 2023 r.* [43] – publikacja serwisu Medonet, prezentująca wyniki internetowego badania przeprowadzonego na reprezentatywnej grupie 208 tysięcy Polaków, m.in. w zakresie BMI.

W obliczeniach uwzględniono odsetki 61,73% kobiet i 38,27% mężczyzn z miastenią w Polsce, a także – o ile było to możliwe – dane odnoszące się do pacjentów w wieku powyżej 50-60 lat (zgodnie z polskimi danymi epidemiologicznymi [72] i charakterystyką z badania CHAMPION MG [77]).

Średni wzrost

Dane na temat wzrostu pochodzą z opracowania *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r.* [26], czyli sprzed 14 lat, dlatego w analizie uwzględniono informacje o średniej wzroście w grupie wiekowej 40-49 (obecnie większość z tych osób ma 50-59 lat). Średnia wzrostu kobiet wyniosła 165 cm, a mężczyzn – 178 cm. Średnia ważona odsetkami kobiet i mężczyzn wśród chorych na miastenię w Polsce to ok. 170 cm.

BMI – podejście 1 w oparciu o dane GUS

W załączniku do pracy *Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.* [27] (tabele IV32 i IV33) podano odsetki kobiet i mężczyzn w wieku 50-59 lat według kategorii BMI określonych jako:

- Znaczna niedowaga (BMI < 16,00),

- Niedowaga (BMI 16,00-18,49),
- Waga w normie – niski przedział (BMI 18,50-22,99),
- Waga w normie – wysoki przedział (BMI 23,00-24,99),
- Nadwaga – niski przedział (BMI 25,00-27,49),
- Nadwaga – wysoki przedział (BMI 27,50-29,99),
- Otyłość (BMI \geq 30,00).

Dla kategorii, w których zadany jest przedział „od-do”, obliczono przeciętne BMI jako średnią wartość podanego zakresu. Następnie obliczono średnią różnicę pomiędzy wszystkimi grupami BMI i odjęto ją od wartości w grupie „niedowaga”, by przypisać przeciętne BMI do kategorii „znaczna niedowaga”, jak również dodano do wartości „nadwaga – wysoki przedział” i ustalono jako przeciętne BMI dla kategorii „otyłość”. Tak przyjęte przeciętne wartości BMI w grupach następnie przyłożono do uśrednionych odsetków pacjentów znajdujących się w danych kategoriach i wyznaczono średnie BMI wśród chorych na miastenię w Polsce (równe 26,75 kg/m²). Kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Kalkulacja średniego BMI pacjentów z miastenią w Polsce w oparciu o dane GUS

Kategoria BMI	Przeciętna wartość BMI [kg/m ²]	Odsetek w poszczególnych kategoriach BMI			Średnie BMI [kg/m ²]
		Mężczyźni	Kobiety	Ogółem (średnia ważona)	
Znaczna niedowaga (BMI < 16,00)	14,37	0,6%	0,3%	0,4%	
Niedowaga (BMI 16,00-18,49)	17,25	0,3%	0,8%	0,6%	
Waga w normie – niski przedział (BMI 18,50-22,99)	20,75	7,6%	18,5%	14,3%	
Waga w normie – wysoki przedział (BMI 23,00-24,99)	24,00	15,0%	20,3%	18,3%	26,75
Nadwaga – niski przedział (BMI 25,00-27,49)	26,25	24,9%	21,5%	22,8%	
Nadwaga – wysoki przedział (BMI 27,50-29,99)	28,75	23,0%	15,8%	18,6%	
Otyłość (BMI \geq 30,00)	31,62	28,6%	22,8%	25,0%	

Należy zauważyć, że w polskim badaniu na temat jakości życia obejmującym 339 pacjentów z miastenią (niekoniecznie uogólnioną), podana charakterystyka BMI wśród włączonych do badania osób jest zbliżona do tej raportowanej przez GUS: 16,8% mężczyzn miało niedowagę lub wagę w normie (vs. 23,5% - dane GUS), a 79,5% - nadwagę lub otyłość (vs. 76,5% - dane GUS) [73]. Natomiast w grupie badanych kobiet, 46,4% miało niedowagę lub wagę w normie (vs. 39,9% - dane GUS), a 50,9% - nadwagę lub otyłość (vs. 60,1% - dane GUS) [73]. Dla ok. 3% badanych nie podano interpretacji ich BMI. Z uwagi na niespójność definicji populacji, względnie małą próbę badawczą oraz ograniczone informacje na temat BMI (tylko dwie rozpatrywane kategorie), ww. danych nie użyto w kalkulacjach. Pozwalają one jednak zaobserwować względne podobieństwo między danymi dla ogólnej populacji Polski oraz dla chorych na miastenię, co stanowi dodatkową walidację przyjętego podejścia.

BMI – podejście 2 w oparciu o dane z Narodowego Testu Zdrowia Polaków

Dane z Narodowego Testu Zdrowia Polaków z 2023 roku [43] to najbardziej aktualne dostępne dane na temat BMI mieszkańców Polski. Ich wadą jest jednak brak możliwości wyznaczenia średniego BMI w grupie wiekowej 50-59 lat, lecz jedynie dla populacji ogólnej. W raporcie z badania podano, iż średnie BMI u kobiet wynosiło 26,00,

zaś u mężczyzn – 27,60. Po uśrednieniu (z uwzględnieniem rozdziału płci wśród chorych na miastenię w Polsce), przeciętne BMI wyniosło 26,61.

Obliczone wartości BMI są do siebie zbliżone, jednak w obliczeniach przyjęto wartość wyznaczoną na podstawie danych GUS, gdyż odnosiła się do pacjentów w wyszczególnionych grupach wiekowych.

Średnia masa ciała pacjentów z miastenią w Polsce

Skalkulowana średnia waga pacjentów z miastenią w Polsce wyniosła 77,29 kg w oparciu o dane GUS i 76,89 kg w oparciu o dane Medonet. Są to wartości znacznie mniejsze od zaobserwowanych w badaniu CHAMPION MG.

W analizie podstawowej przyjęto wagę 77,29 kg (zgodnie z przedstawionym wcześniej uzasadnieniem).

Na potrzeby modelowania wykorzystano również dane na temat średniej liczby pacjentów w poszczególnych kategoriach wagowych: poniżej 60 kg, od 60 kg do 100 kg, a także powyżej 100 kg. Wpływają one między innymi na dawkowanie rawulizumabu. Niestety takie dane nie są dostępne dla warunków polskich, a próby ich obliczenia wiązałyby się z wieloma założeniami, które obniżyłyby wiarygodność takich kalkulacji.

W modelu globalnym zaimplementowano jednak takie odsetki zgodne z badaniem CHAMPION MG [77] (jak już wskazano, miało ono nieco inną charakterystykę niż populacja polska), a także z innych dostępnych źródeł, w tym m.in. z analizy pacjentów z Wielkiej Brytanii przeprowadzonej przez CPRD.

Sprawdzono, że średnia masa ciała mieszkańca Wielkiej Brytanii wynosi 78,75 kg [49], zaś mieszkańca Stanów Zjednoczonych – 84,05 kg [23]. Uznano zatem, że dane z analizy CPRD dla pacjentów z Wielkiej Brytanii będą dobrze przybliżać rozkład masy ciała w polskiej populacji i użyto ich w analizie podstawowej (patrz rozdział 1.3.1). Z kolei dane na temat rozkładu masy ciała zgodnego z badaniem CHAMPION MG zbadano w ramach analizy wrażliwości.

2.3. Koszty leków stosowanych w ramach terapii standardowej

Zgodnie z publikacją *Sobieszczuk 2022* [77]

██████████ w ramach terapii standardowej aktualnie w Polsce stosowane są następujące leki:

- Inhibitory antycholinesterazy (AChEI) – bromek pirydostygminy;
- Kortykosteroidy – prednizon, prednizolon;
- Leki immunosupresyjne – azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus.

Informacje na temat dawkowania poszczególnych substancji w leczeniu miastenii zaczerpnięto z charakterystyk produktów leczniczych (jeżeli takie dane były w nich dostępne) lub z odnalezionych artykułów przeglądowych, w których podawano wielkości stosowanych dawek leków.

Tabela 46. Dawkowanie leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastenii

Substancja czynna	Dawkowanie w miastenii	Źródła
Bromek pirydostygminy	Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek). Przyjęto średnią dawkę dobową 660 mg $(=(120+1200)/2)$.	[13]
Kortykosteroidy – prednizon	Zazwyczaj stosowane dawki: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 32,5 mg $(=(5+60)/2)$.	[14]
Kortykosteroidy – prednizolon	Encortonol: Zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 32,5 mg $(=(5+60)/2)$.	[11]
	Predasol: Schemat dawkowania "a" (duże): dawka 80-100 (max 250) mg na dobę lub 1,0-3,0 mg/kg m.c. na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 90 mg $(=(80+100)/2)$.	[12]

Substancja czynna	Dawkowanie w miasteni	Źródła
Azatiopryna	Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 2 mg/kg m.c. $(=(1+3)/2)$ i skalkulowano (na podstawie średniej masy ciała wynoszącej 77,29 kg – patrz rozdział 2.2), że wynosi ona ok. 154,6 mg.	[9]
Metotreksat	W podaniu podskórnym metotreksat stosuje się raz w tygodniu w dawce od 10 do 20 mg. Przyjęto średnią dawkę tygodniową 15 mg $(=(10+20)/2)$.	[50]
Mykofenolan mofetylu	Mykofenolan mofetylu stosuje się w dawkach od 1,5 g do 2,5 g na dobę. Przyjęto średnią dawkę dobową 2 000 mg $(=(1500+2500)/2)$.	[30]
Cyklosporyna	Na ogół we wskazaniach pozatransplacyjnych stosuje się ok. 5 mg/kg m.c. cyklosporyny w dwóch podzielonych dawkach doustnych. Skalkulowano, że średnia dawka dobową wynosi ok. 386,4 mg.	[10]
Takrolimus	Średnia dobową dawkę takrolimisu wynosi 3 mg lub 0,1 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 3 mg.	[19]
Rytuksymab	Maksymalne dawki rytuksymabu: Leczenie inicjujące: 375 mg/m ² powierzchni ciała podawane co tydzień przez 4 kolejne tygodnie, lub dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni. Leczenie podtrzymujące: 375 mg/m ² powierzchni ciała lub jedna dawka 500 mg, podawane w odstępie co najmniej 6 miesięcy. Przyjęto średnio 2,5 g/rok.	[47]
Cyklofosfamid	Dawka u dorosłych wynosi od 1 do 5 mg/kg m.c. Przyjęto średnią dawkę dobową 3 mg/kg m.c. i skalkulowano (na podstawie średniej masy ciała wynoszącej 77,29 kg – patrz rozdział 2.2), że wynosi ona ok. 231,9 mg.	[42]

Dane na temat kosztu leków zawierających poszczególne substancje czynne zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych [52]. Zidentyfikowano 1 produkt zawierający bromek pirydostygminy, 7 produktów zawierających prednizon lub prednizolon, 3 produkty zawierające azatioprynę, 19 produktów zawierających takrolimus, 8 produktów zawierających mykofenolan mofetylu, 10 produktów zawierających cyklosporynę, 63 produkty zawierające metotreksat, 6 produktów zawierających rytuksymab i 1 zawierający cyklofosfamid. Należy podkreślić, że w analizie uwzględniono tylko te produkty, które zgodnie z ich wskazaniem rejestracyjnym lub pozarejestracyjnym mogą być stosowane w leczeniu miastenii (włączając w to produkty, które mogą być stosowane w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL).

W przypadku dostępności do stosowania w miasteni kilku produktów zawierających tę samą substancję czynną dokonano uśrednienia kosztów. Ponieważ z uwagi na dostępne dane o zużyciu zasobów rozpatrywano łącznie grupę pacjentów stosujących kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon), czyli leki o różnym dawkowaniu, porównywanie wprost liczby zrefundowanych mg leku nie byłoby odpowiednie. Uwzględniono zatem średnie koszty ważone liczbą zrefundowanych dziennych dawek leków, obliczone na podstawie przedstawionych wcześniej zasad dawkowania oraz skalkulowanej liczby zrefundowanych mg poszczególnych leków w oparciu o dane z raportu refundacyjnego za styczeń 2024 roku [7]. Dla trzech leków zawierających takrolimus i dwóch leków zawierających metotreksat nie odnaleziono danych o kwocie refundacji w raporcie refundacyjnym, dlatego przyjęto dla nich zerowe udziały w danych grupach leków.

Analizując koszty poszczególnych produktów, zauważono rozbieżności pomiędzy kwotami dopłat NFZ za opakowania niektórych leków [52] względem kwot obliczonych na podstawie rzeczywistych danych z raportu refundacyjnego [7]. Uznano więc za zasadne obliczenie dwóch zestawów kosztów jednego dnia leczenia z zastosowaniem poszczególnych produktów:

- W oparciu o ich koszty z aktualnego wykazu leków refundowanych [52],
- W oparciu o rzeczywiste dane o ich kwocie refundacji z raportu refundacyjnego za styczeń-marzec 2024 [7].

Wyniki kalkulacji przeprowadzonych zgodnie z opisaną powyżej metodologią przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółowe obliczenia zostały umieszczone w arkuszu dołączonym do analizy BIA [41].

Tabela 47. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastenii

Kategoria leków	Koszt jednego dnia leczenia [PLN]				
	Na podstawie wykazu leków refundowanych		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ		Łącznie
	Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent	
AChEI (bromek pirydostygminy)	8,30	0,39	8,41	0,28	8,69
Kortykosteroidy (prednizon i prednizolon)	2,11	1,21	2,62	0,69	3,32
Azatiopryna	1,56	0,23	1,62	0,17	1,79
Takrolimus	11,73	0,26	11,79	0,19	11,98
Cyklosporyna	20,61	0,50	20,74	0,37	21,11
Mykofenolan mofetylu	6,07	1,63	6,58	1,12	7,69
Metotreksat	8,96	0,15	9,01	0,09	9,11
Cyklofosfamid	6,83	0,30	8,26	0,00	7,13
Rytuksymab	36,92	0,00	36,86	0,00	36,92

2.4. Koszty immunoglobulin stosowanych dożylnie

Immunoglobuliny podawane dożylnie stanowią jedną z terapii ratunkowych, stosowanych u części pacjentów z miastenią w razie wystąpienia u nich zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego.

W miastenii leczenie przetoczeniami immunoglobulin odbywa się w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Ich koszt zaczerpnięto z aktualnego Wykazu leków refundowanych [52]. W refundacji w grupie limitowej 1066.0 „Immunoglobulinum humanum” dostępne są różne preparaty zawierające immunoglobuliny stosowane dożylnie w programie B.67. Koszt finansowania tych preparatów przez NFZ w przeliczeniu na 1 gram wyniósł 257,57 PLN [52].

Tabela 48. Średni koszt immunoglobulin dożylnych stosowanych w miastenii [52, 7]

Nazwa i postać leku	EAN	Liczba g / opak.	Limit finansowania za 1 g [PLN]	Kwota refundacji (I-III 2024)	Odsetek	Średni koszt NFZ za 1 g [PLN]
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797868	5	256,44	36 947,50	0,11%	257,56
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797875	10	256,44	515 755,00	1,47%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991078676	40	257,58	1 775 496,00	5,07%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425143	1	257,58	9 447,30	0,03%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425174	10	257,58	3 063 521,56	8,74%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425181	20	257,58	3 032 897,00	8,65%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425150	2,5	257,58	30 608,00	0,09%	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990782208	30	257,58	4 025 341,50	11,49%	

Nazwa i postać leku	EAN	Liczba g / opak.	Limit finansowania za 1 g [PLN]	Kwota refundacji (I-III 2024)	Odsetek	Średni koszt NFZ za 1 g [PLN]
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425167	5	257,58	2 271 010,76	6,48%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725793	10	257,58	5 756 738,38	16,43%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725809	20	257,58	7 349 435,00	20,97%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725823	2,5	257,58	26 686,25	0,08%	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725786	5	257,58	656 370,00	1,87%	
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049875	5	257,58	2 073 053,01	5,92%	
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049882	10	257,58	4 365 104,90	12,46%	
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049851	2,5	257,58	56 145,00	0,16%	

2.5. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Ultomiris®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Ultomiris® skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.5.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania rawulizumabu w leczeniu miastonii uogólnionej.

2.5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania rawulizumabu w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	rawulizumab.af.	226
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	33
3.	#1 OR #2	227

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (badania pierwotne) przez Ovid – rawulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	rawulizumab.af.	190
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	63
3.	#1 OR #2	198

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (badania wtórne) przez Ovid – rawulizumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	rawulizumab.af.	3
2.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	2
3.	#1 OR #2	3

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab

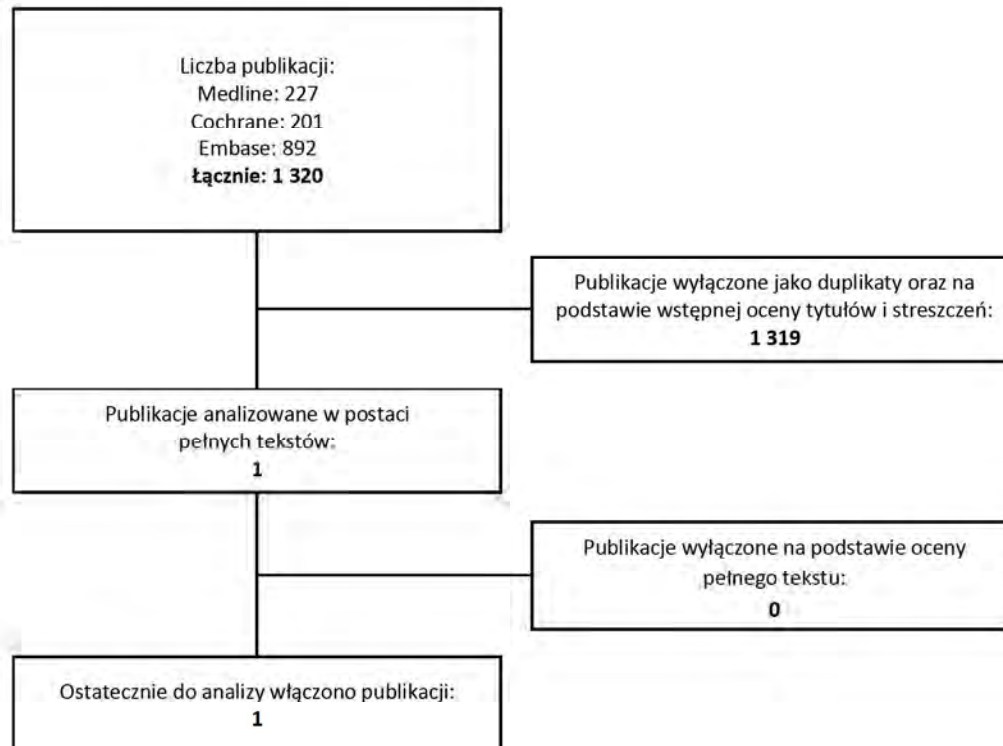
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	rawulizumab/	828
2.	rawulizumab.af.	885
3.	("ALXN-1810" or "ALXN1810" or "ALXN1210" or "ALXN-1210" or "Ultomiris").af.	141
4.	#1 OR #2 OR #3	892

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2024 r.

2.5.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia miastonii uogólnionej z zastosowaniem rawulizumabu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



2.5.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 53. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka i źródła danych	Wyniki
Parthan 2022 [57] (abstrakt konferencyjny)	Oszacowanie i porównanie bezpośrednich kosztów medycznych leczenia uogólnionej miastonii za pomocą rawulizumabu i ekulizumabu w Stanach Zjednoczonych	Analiza minimalizacji bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, przy założeniu jednakowej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu. Horyzont czasowy 20-letni, dyskonowanie kosztów na poziomie 3,0%. Uwzględniono koszty leków, zdarzeń klinicznych (zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych) oraz zwiększonej śmiertelności w razie wystąpienia przełomu.	Wyniki analizy pokazały, że zastosowanie rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu <u>generuje oszczędności</u> na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> • 26,5% w ciągu pierwszych 3 lat, • 29,6% w ciągu całego 20-letniego horyzontu czasowego. Główną składową całkowitych kosztów były koszty zakupu leków. Ponadto zaobserwowano <u>zmniejszenie liczby infuzji</u> o 75,0% w porównaniu do ekulizumabu.

2.6. Przegląd systematyczny użyteczności

2.6.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* – QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z miastenią przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane* oraz *CRD*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski lub angielski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Badanie interwencyjne (dla leków innych niż rawulizumab),
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności

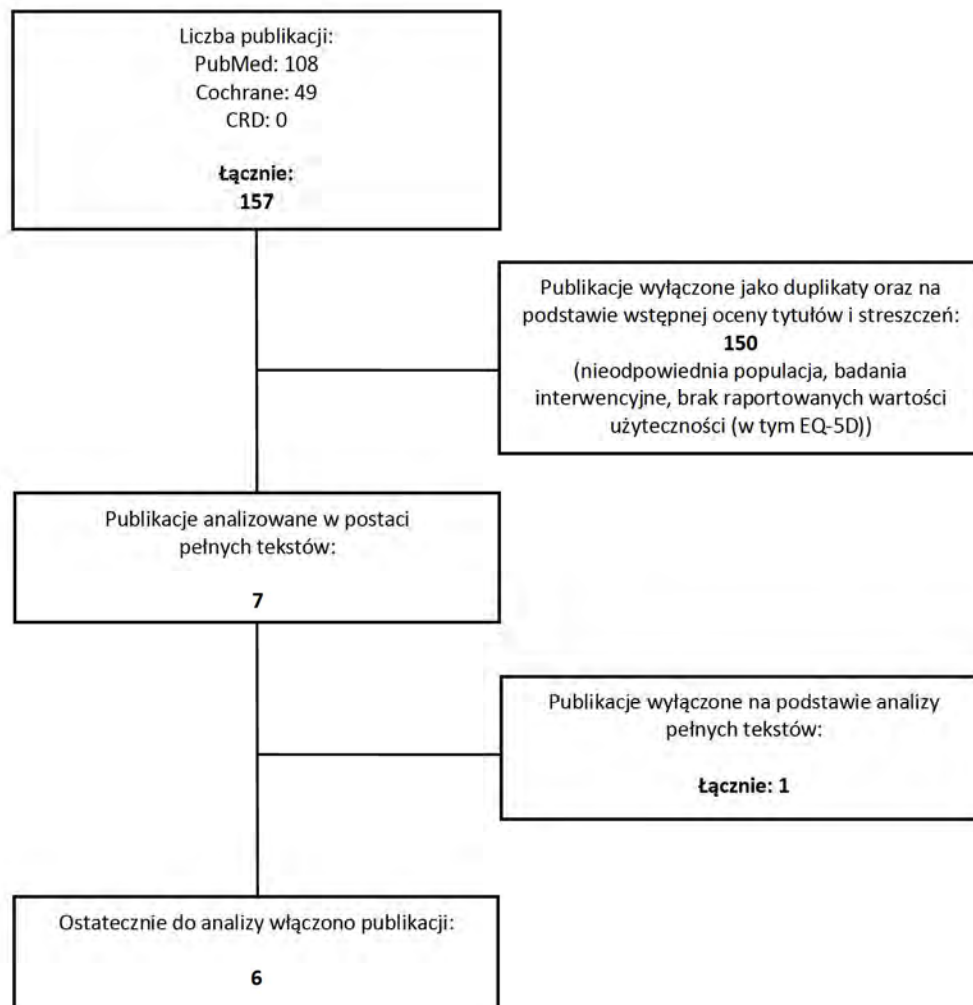
Lp.	Słowa kluczowe	PubMed	Cochrane Library	CRD
#1	myasthenia gravis	21 154	927	32
#2	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	256 369	31 590	1 596
#3	#1 AND #2	108	49	0

Data przeprowadzonego wyszukiwania w ww. bazach: 30.04.2024 r.

2.6.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności



2.6.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 55. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
<i>Dewilde 2023a</i> [21]	Porównanie jakości życia pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką miastenią oraz z ogólną populacją	1 859 pacjentów z cyfrowego, prospektywnego badania obserwacyjnego MRW, obejmującego chorych na miastenię z 9 krajów (USA, UK, Kanada, Włochy, Niemcy, Hiszpania, Francja, Dania, Japonia), zakończonego w lipcu 2022 r.	Kwestionariusz EQ-5D-5L: <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci (n=1299): 0,739 ± 0,223 Łagodna miastenia MG-ADL 0-4 (n=775): 0,872 Umiarkowana miastenia MG-ADL 5-9 (n=736): 0,707 Ciężka miastenia MG-ADL ≥ 10 (n=348): 0,511
<i>Dewilde 2023b</i> [20]	Uzyskanie wiedzy na temat jakości życia w dużej populacji pacjentów z miastenią	841 pacjentów z cyfrowego, prospektywnego badania obserwacyjnego MyRealWorld-MG, obejmującego chorych na miastenię z 7 krajów (USA, Japonia,	Kwestionariusz EQ-5D-5L: <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci (n=610): 0,689 ± 0,222 MGFA I (n=83): 0,817 ± 0,171 MGFA II (n=162): 0,766 ± 0,146

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności [średnia (SD)]
		Niemcy, UK, Włochy, Hiszpania, Kanada), zakończonego w kwietniu 2020 r.	<ul style="list-style-type: none"> MGFA III (n=226): 0,648 ± 0,202 MGFA IV (n=85): 0,530 ± 0,272 MGFA V (n=6): 0,360 ± 0,508 Brak niedawnego przełomu miastenicznego (n=350): 0,725 ± 0,190 Hospitalizacja (planowana lub nagła) z dowolnego powodu w ostatnim miesiącu (n=39): 0,602 ± 0,275 Zastosowanie terapii ratunkowej w ostatnim miesiącu (n=97): 0,627 ± 0,219 Zwolnienie lekarskie w ostatnim miesiącu (n=212): 0,604 ± 0,222
Andersen 2022 [4]	Zbadanie związku satysfakcji chorych na uogólnioną miastenię z innymi miarami oceny zdrowia (m.in. HRQoL)	Do analizy włączono 100 pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy wzięli udział w przekrojowym badaniu w okresie 10.2019 – 06.2020	Kwestionariusz EQ-5D-3L: <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci (n=100): 0,8 ± 0,2 Podano także mediany z IQR dla grup z pozytywną/negatywną odpowiedzią na pytanie PASS*.
Mendoza 2020 [44]	Oszacowanie punktów odcięcia akceptowalnych przez pacjenta objawów (PASS*) dla skali stanu zdrowia w miasteni	124 pacjentów z cyfrowego badania obejmującego chorych na miastenię, którzy wzięli udział w ankiecie w okresie 07.2017 – 01.2018	Kwestionariusz EQ-5D: <ul style="list-style-type: none"> Grupa „ankietowana” (n=124): 0,80 ± 0,19 Grupa „ankietowana” z pozytywną odpowiedzią na PASS (n=80): 0,86 ± 0,17 Grupa „ankietowana” z negatywną odpowiedzią na PASS (n=37): 0,69 ± 0,18 Grupa „walidująca” (n=257): 0,76 ± 0,22 Grupa „walidująca” z pozytywną odpowiedzią na PASS (n=80): 0,89 ± 0,10 Grupa „walidująca” z negatywną odpowiedzią na PASS (n=177): 0,70 ± 0,23
Barnett 2019 [6]	Opisanie użyteczności stanów zdrowia w miasteni oraz zbadanie klinicznych i demograficznych determinantów użyteczności w tej populacji	254 pacjentów z miastenią, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-5L oraz SF-6D	Kwestionariusz EQ-5D-5L (N=254): <ul style="list-style-type: none"> Remisja: 0,94 ± 0,03 Minimalne objawy: 0,92 ± 0,04 MGFA I: 0,89 ± 0,06 MGFA II: 0,78 ± 0,16 MGFA III: 0,58 ± 0,24 MGFA IV: 0,61 ± 0,22
Winter 2010 [83]	Porównanie HRQoL u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym, dystrofią mięśniowo-powięziową i miastenią oraz określenie czynników wpływających na jakość życia w ww. chorobach	37 pacjentów z miastenią spośród wszystkich 91 pacjentów ujętych w badaniu	Kwestionariusz EQ-5D: <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci (n=37): 0,89

* PASS – akceptowalny przez pacjenta stan objawów – to test obejmujący jedno dychotomiczne pytanie tak/nie: „Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty, na które wpływa miastenia, gdybyś musiał pozostać w obecnym stanie przez następne miesiące to czy powiedziałbyś, że jesteś zadowolony z obecnego stanu choroby?”

2.7. Analiza praktyki decyzyjnej – leki sieroce

Tabela 56. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [65]

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
293/2019	Nexavar	sorafenib	Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)	01-07-21	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne rozważenie włączenia mechanizmu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych 	<ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 351 946 PLN/QALY Z RSS: zacczernione
191/2017	Spinraza	nusinersen	Leczenie rdzeniowego zmięknienia mięśni (ICD-10: G12.0)	01-01-19	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, wyłącznie w sytuacji pogłębienia przedstawionej propozycji lub wprowadzenia dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka, które realnie wpłyną na cenę leku 	<p>SMA typ I:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 2 130 341 PLN/QALYG (perspektywa NFZ) 2 130 065 PLN/QALYG (perspektywa NFZ + pacjent) 1 156 620 PLN/QALYG (perspektywa społeczeństwa) Z RSS: zacczernione <p>SMA typ II:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 6 971 998 PLN/QALYG (perspektywa NFZ) 6 953 257 PLN/QALYG (perspektywa NFZ + pacjent) 4 627 322 PLN/QALYG (perspektywa społeczeństwa) Z RSS: zacczernione <p>SMA typ III</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS:

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
							<ul style="list-style-type: none"> 8 882 619 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 8 872 654 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) 14 111 012 PLN/QALY (perspektywa społeczeństwa) Z RSS: zaczernione
131/2017	Venclyxto	venetoclax	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wnetoklaksem	01-01-19	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka, aby w większym stopniu wnioskodawca odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną 	<p>VEN vs BSC (pacjenci po niepowodzeniu IBR ze stwierdzoną obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 207 779 PLN/QALY Z RSS: zaczernione <p>VEN vs BSC (pacjenci po niepowodzeniu leczenia BCRI (Ibrutinib lub idelalizyb):</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 215 438 PLN/QALY Z RSS: zaczernione
90/2017	Signifor	pasireotide	Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10: E22.0)	01-05-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Wartość ICUR powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji Prezes AOTMIT uznał za zasadne pogłębienie RSS z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, niepewność wynikającą z oszacowań populacji oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii i cukrzycy w porównaniu z komparatorami 	<p>Bez RSS: 3,17 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej)</p> <ul style="list-style-type: none"> Z RSS: zaczernione <p>W zaktualizowanej analizie podstawowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 3,23 mln PLN/QALY (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) Z RSS: zaczernione
38/2017	Imnovid	pomalidomide	Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)	01-11-18	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Prezes AOTMIT uznał za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę RSS, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem 	<p>Pomalidomid/deksametazon vs deksametazon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 340 180 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Z RSS: zaczernione



Zlecenie MZ	Oceniany lek		Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Wnioskowane wskazanie	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
	Nazwa handlowa	Substancja czynna					
191/2016	Blinicyto	blinatumomab	01-07-19	Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10: C91.0)	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowany ICUR ponad 3 krotnie przewyższał ustawowo ustalony próg efektywności kosztowej Dodatkowo, skrócenie horyzontu do 10 lat, prowadziło do ponad dwukrotnego wzrostu wartości ICUR Prezes AOTMIT uznał za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, który sprawi, że płatnik będzie płacił za leczenie tych pacjentów, u których blinatumomab okazał się skuteczny 	Blinatumomab vs leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 417 486,35 PLN/QALY Z RSS: zaczernione
183/2016	Solliris	eculizumab	01-01-18	Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego (aHUS) (ICD-10: D59.3)	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> „Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie eculizumabu jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Solliris” 	Eculizumab vs BSC: <ul style="list-style-type: none"> 2 639 754 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 2 639 962 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
182/2016	Solliris	eculizumab	01-01-18	Leczenie nocnej napadawki hemoglobinurii (ICD-10: D59.5)	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> j.w. 	Eculizumab vs BSC: <ul style="list-style-type: none"> 2 852 849 PLN/QALY (perspektywa płatnika)

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
144/2016	Diacomit	stiripentol	W skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI]), zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	01-11-16	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazywała na efektywność kosztową stosowania terapii STP+VPA+CLB względem VPA+CLB (ICUR ok. 111 tys. zł/QALY), chociaż obliczenia Agencji wskazywały na możliwe przekroczenie progu opłacalności kosztowej dla tego porównania (ICUR ok. 141 Tys. zł/QALY). Jednocześnie oceniana interwencja nie była efektywna kosztowo względem TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB. 	<p>VPA+CLB:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 111 167 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 110 975 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>TPM+ VPA+CLB</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 139 661 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 139 545 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>LEV+VPA+CLB</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 143 396 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 143 188 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
143/2016							
142/2016							
141/2016							
134/2016	Iclusig	ponatinib	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1) ponatynibem	01-09-20	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykazał efektywność kosztową wnioskowanej technologii w populacji chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej. Natomiast w przypadku populacji pacjentów w fazie przewlekłej nie wykazano efektywności kosztowej, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Prezes AOTMIT uznał za niezbędne zapewnienie instrumentu podziału ryzyka, który polegałby na zwrocie kosztów poniesionych przez płatnika w przypadku nieskutecznego leczenia, tj. nieuzyskania remisji po leczeniu ponatynibem 	<p>Model 1 (CP):</p> <p>BSC/hydroksymocznik</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 176 915 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>AlloSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 257 045 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 256 964 (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Model 2 (AP):</p> <p>BSC/hydroksymocznik</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 73 157 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 73 186 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Model 3 (BP):</p> <p>BSC/hydroksymocznik</p>

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
						<ul style="list-style-type: none"> • „Wprowadzie technologia przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka staje się efektywna kosztowo, to jednak niepewny zysk kliniczny wynikający ze stosowania brentuksymabu vedotin w tym wskazaniu wpływa na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej, które w tym wypadku nie powinny stanowić podstawy dla wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.” 	<ul style="list-style-type: none"> • Bez RSS: 108 026 PLN/QALY (perspektywa NFZ) • Bez RSS: 108 070 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent)
114a/2015	Adcetris	brentuximab vedotin	<p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia 	01-05-16	Pozytywna		<ul style="list-style-type: none"> • BV vs CHEM +/- RT +/- allo-SCT: Bez RSS: 199 566 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) • Z RSS: 121 299 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) • Bez RSS: 199 386 PLN/QALY (perspektywa wspólna) • Z RSS: 121 119 PLN/QALY (perspektywa wspólna) • BV vs BEN +/- RT +/- allo-SCT, perspektywa płatnika publicznego: Bez RSS: 174 452 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) • Z RSS: 113 655 PLN/QALY (perspektywa płatnika publicznego) • Bez RSS: 174 179 PLN/QALY (perspektywa wspólna) • Z RSS: 113 382 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
105/2015	Orfadin	nitishone	<p>Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1) (ICD-10: E70.2) (CHPL: Leczenie pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny)</p>	01-11-15	Pozytywna		<ul style="list-style-type: none"> • Orfadin vs Placebo: Bez RSS: 187 443 PLN/QALY (perspektywa NFZ) • Bez RSS: 187 472 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
8/2015	Revlimid	lenalidomide	<p>Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów</p>	01-01-17	Pozytywna		<ul style="list-style-type: none"> • Zauważono, że wskaźnik kosztów-efektywności dla ocenianej terapii wielokrotnie przekraczał próg • LEN vs BSC: Bez RSS: 396 130 PLN/QALY (perspektywa płatnika)



Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
			mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim –I ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytoogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe			<ul style="list-style-type: none"> opłacalności, co sprawiło, że proponowane warunki cenowe nie były akceptowalne nawet przy proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka Prezes Agencji z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym 	<ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 374 453 PLN/QALY (perspektywa wspólna) Z RSS: zaccerniono <p>Obliczenia własne Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 520 622 PLN/QALY (perspektywa płatnika) 498 944 PLN/QALY (perspektywa wspólna)
238/2014	Adempas	riociguat	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III)	01-09-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia nie była efektywna kosztowo, a dodatkowo pozytywna decyzja refundacyjna wiązałaby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego Prezes AOTMIT, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznał finansowanie wnioskowanej technologii za możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, na przykład poprzez wprowadzenie RSS 	<p>Riociguat vs. terapia standardowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 377 497,59 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 377 591,58 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent) <p>Obliczenia własne Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 388 151,50 PLN/QALY (perspektywa NFZ) 388 245,35 PLN/QALY (perspektywa NFZ + pacjent)
198/2014	Sprycel	dasatinib	Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia	01-01-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Proponowany instrument ryzyka był niewystarczający. Przeprowadzona dodatkowa analiza Agencji wskazywała na 	<p>DAZ_PL vs FLAM, perspektywa NFZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER bez RSS: 98 598,63 PLN/LYG, wyniki z RSS zaccernione

Zlecenie MZ	Oceniany lek Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wnioskowane wskazanie	Data pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uwagi	ICUR
			Wniosek w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii			nieefektywność kosztową rzpadtrywanej technologii przy alternatywnej metodzie rozliczania komparatora (1 cyklu chemioterapii FLAM)	<ul style="list-style-type: none"> ICUR bez RSS: 114 935,90 PLN/QALY, wyniki z RSS zaccernione <p>Obliczenia Agencji – DAZ_PL vs FLAM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER bez RSS: 143 953,25 PLN/LYG, wyniki z RSS zaccernione ICUR bez RSS: 167 805,54 PLN/QALY, wyniki z RSS zaccernione
191/2014	Attriance	nelarabine	Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T–komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T–komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych	01-01-15	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie nelarabiny (po uwzględnieniu proponowanego RSS) było efektywne kosztowo w populacji pedytrycznej, natomiast stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w populacji dorosłych przekraczał próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo Proponowany instrument ryzyka był niezadawalający. Prezes AOTMIT uznał za wskazane przedstawienie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka niż zaproponowany we wniosku 	<p>NEL vs FLAM - populacja dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: 311 595,99 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: 311 627,95 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>NEL vs CFL/CFM/EPS - populacja dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez RSS: -1 304 899,37 PLN/QALY (perspektywa NFZ) Bez RSS: -1 304 893,71 PLN/QALY (perspektywa wspólna) <p>Wartość z RSS zaccerniona</p>

3. PIŚMIENNICTWO

1. Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, Barohn RJ, Dimachkie MM. Exacerbation Rate in Generalized Myasthenia Gravis and Its Predictors. *Eur Neurol.* 2021;84(1):43-48. doi: 10.1159/000512077. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33321491; PMCID: PMC7969373.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 30.10.2023 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-od-30-10-2023-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
4. Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2022;269(6):3086-3093. doi:10.1007/s00415-021-10902-1
5. [REDACTED]
6. Barnett C, Bril V, Bayoumi AM. EQ-5D-5L and SF-6D health utility index scores in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):452-459. doi:10.1111/ene.13836
7. Centrala NFZ. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2024 r.
8. Centre for International Economics. The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis. Final report, 2013 [https://www.mgaq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf].
9. Charakterystyka produktu leczniczego Azathioprine VIS®.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Cycloid®.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Encortolon®.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Mestinon®.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Predasol®.
15. Charakterystyka produktu leczniczego Ultomiris®.
16. Chirikov V, Ma I, Joshi N, et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States [published correction appears in *Value Health.* 2019 Jun;22(6):750]. *Value Health.* 2019;22(2):168-176. doi:10.1016/j.jval.2018.08.011
17. Choroby rzadkie - kiedy realne zmiany dla pacjentów? *Polityka Zdrowotna*, 21.05.2021 <https://politykazdrowotna.com/artukul/choroby-rzadkie-kiedy-realne-zmiany-dla-pacjentow/826578>
18. Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa, styczeń 2016
19. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Mar;8(2):92-103. doi: 10.1177/1756285615571873.
20. Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open.* 2023;13(1):e066445. Published 2023 Jan 31. doi:10.1136/bmjopen-2022-066445
21. Dewilde S, Phillips G, Paci S, De Ruyck F, Tollenaar NH, Janssen MF. People Diagnosed with Myasthenia Gravis have Lower health-related quality of life and Need More Medical and Caregiver Help in Comparison to the General Population: Analysis of Two Observational Studies [published online ahead of print, 2023 Jul 25]. *Adv Ther.* 2023;10.1007/s12325-023-02604-7. doi:10.1007/s12325-023-02604-7
22. Dostęp do leczenia przyczynowego chorób rzadkich – wyrównanie szans a nie przywilej. Warszawa, MAHTA, 11.06.2019

23. Fryar CD, Carroll MD, Gu Q, Afful J, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2015–2018. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 3(46). 2021.
24. Georgiev GZ. Body Surface Area Calculator [online]. <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php>
25. Główny Urząd Statystyczny – Bank Danych Lokalnych [<https://bdl.stat.gov.pl/>; dostęp 30.04.2024 r.].
26. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa 2011.
27. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Warszawa 2021.
28. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
29. 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; 131: 484-486.
30. Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Dec;4(6):1203-9. doi: 10.2147/ndt.s3309.
31. Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (05.2024).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
34. Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine.* 2010;29(1):115-122. doi:10.1016/j.vaccine.2010.08.078
35. Jowett S, Bryan S, Mahé I, et al. A multinational investigation of time and traveling costs in attending anticoagulation clinics. *Value Health.* 2008;11(2):207-212. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00253.x.
- [REDACTED]
37. Lee J, Yee K, Blackowicz M, et al. Patterns of Steroid Use and Outcomes in US Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Receiving C5 Inhibitor Therapy (CSIT). *Neurology* 2024;102(17). DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000204654>.
38. Leśniak GJ. Od 1 lipca rośnie płaca minimalna [<https://www.prawo.pl/kadry/placa-minimalna-2023-r,521982.html>]; dostęp 30.08.2023 r.]
39. Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ.* 1997;314(7082):722-727. doi:10.1136/bmj.314.7082.722
40. Łanda K., Adamski J. Dlaczego refundacja leku sierociego wymaga szczególnego podejścia? *OncoReview* 2011, Vol.1, Nr 1, 21-28.
- [REDACTED]
42. Mayo Clinic. Cyclophosphamide (oral route, intravenous route) dosing [<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/cyclophosphamide-oral-route-intravenous-route/proper-use/drg-20063307>].
43. Medonet. Narodowy Test Zdrowia Polaków - raport 2023. Kraków 2023.
44. Mendoza M, Tran C, Brill V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology.* 2020;95(12):e1617-e1628. doi:10.1212/WNL.0000000000010574
45. Ministerstwo Zdrowia, pismo MMI.7802.11.2023TM z 5 czerwca 2023 r. w sprawie zatwierdzenia rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
46. Ministerstwo Zdrowia, pismo MMI.7802.5.2022.GK z 13 lipca 2022 r. w sprawie zatwierdzenia rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

47. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)” od kwietnia 2024 r.
 48. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki NFZ [<https://statystyki.nfz.gov.pl/>; dostęp: 30.04.2024 r.].
 49. National Statistics, NHS Digital. Health Survey for England 2019: Overweight and obesity in adults and children. 2020. [<https://files.digital.nhs.uk/9D/4195D5/HSE19-Overweight-obesity-rep.pdf>]
 50. Nguyen T, Phan CL. Myasthenia Gravis Treatment. Cover Focus. Practical Neurology, August/July 2019.
 51. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Redakcja naukowa: dr n. ekon. M. Gałązka-Sobotka, lek. med. R. Zyśk. IZWOZ Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2016.
 52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
 53. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
 54. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
 55. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/>
 56. Papaya Global. Payroll and Benefits Guide for Poland updated as of May 16, 2023 [<https://www.papayaglobal.com/countrypedia/country/poland/>]
 57. Parthan A, Johnston K, Govindarajan R. Economic impact of treating generalized myasthenia gravis with ravulizumab vs eculizumab: US payer perspective. *JMCP* 2022;28(3a):S53-S54.
 58. Pismo OT.423.1.31.2024.3.DN dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”. Warszawa (Minimalne Wymagania).
 59. Plan dla Chorób Rzadkich, Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf>
 60. Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, et al. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):157. Published 2022 Apr 5. doi:10.1186/s13023-022-02283-z.
-
62. Przyczyny ograniczonej dostępności leków w Polsce. Diagnostyka i propozycje rozwiązań. Pod redakcją dr n. ekon. M. Gałązki-Sobotki. IZWOZ Uczelnia Łazarskiego oraz Związek INFARMA. Warszawa 2019.
 63. Raport pt. „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce”. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023.
 64. Raport pt. „Współpraca na rzecz społeczności z miastenią. Identyfikacja i zaadresowanie niezaspokojonych potrzeb osób chorujących na miastenię”. UCB Biopharma SRL, 2022.
 65. Reimbursement and Regulatory Database Poland – Baza Leków Innowacyjnych On-line w oparciu o metodologię PREDECIZER <https://predecizer.pl/web/>
 66. Roman Topór-Mądry: Nie tylko efektywność kosztowa się liczy. *Medexpress.pl*, 17.08.2018 <https://www.medexpress.pl/roman-topor-madry-nie-tylko-efektywnosc-kosztowa-sie-liczy/71352>
 67. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 68. Rubin L, Lopez A, Booth J. et al. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *Journal of Medical Economics*, 2022; 25:1, 783-791.
 69. Rynek Zdrowia, 2023. Prof. Kołtan: potrzebujemy zmian poprawiających realny dostęp do refundowanych immunoglobulin: <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Prof-Koltan-potrzebujemy-zmian-poprawiajacych-realny-dostep-do-refundowanych-immunoglobulin,248799,6.html>

70. Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, et al. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of neurology*. 2010;257(1):15-23.
71. Silvestri NJ, Lee J, Yee K, et al. A retrospective claims database analysis of patterns of steroid use and treatment burden in patients with generalized myasthenia gravis in the United States. Poster presented at 2024 Muscular Dystrophy Association, 2024.
72. Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurol Scand*. 2022 Apr;145(4):471-478. doi: 10.1111/ane.13576. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34981830.
73. Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J and Kostera-Pruszczyk A (2020) Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. *Front. Neurol*. 11:553626. doi: 10.3389/fneur.2020.553626
74. Thomas GP, Saunders CL, Roland MO, Paddison CA. Informal carers' health-related quality of life and patient experience in primary care: evidence from 195,364 carers in England responding to a national survey. *BMC Fam Pract*. 2015;16:62. Published 2015 May 15. doi:10.1186/s12875-015-0277-y
75. Ting, A., Story, T., Lecomte, C., Estrin, A., Syed, S., & Lee, E. (2023). A real-world analysis of factors associated with high healthcare resource utilization and costs in patients with myasthenia gravis receiving second-line treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 445, 120531. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120531>
76. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
77. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evidence*. 2022;1(5):EVIDoa2100066. doi:10.1056/EVIDoa2100066.
78. Vu T., Mantegazza R, Annane D, Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S15 American Academy of Neurology 2024 (prezentacja); April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1) <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000204620> (abstrakt).
79. Vyvgart (efgartigimod alfa) w leczeniu miastenii. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa, marzec 2023.
80. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, Cleland J, Stevens G, Roberts I. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. 2012 Jun 18;12:439. doi: 10.1186/1471-2458-12-439.
81. Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska.
82. Wikipedia, Stopa bezrobocia [https://pl.wikipedia.org/wiki/Stopa_bezrobocia; dostęp 30.04.2024 r.].
83. Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol*. 2010;257(9):1473-1481. doi:10.1007/s00415-010-5549-9
84. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
85. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne wraz z załącznikami (z późniejszymi zmianami).
86. Zarządzenie Nr 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe wraz z załącznikami.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	19
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – waga	19
Tabela 3. Odsetki pacjentów według kategorii wyników MG-ADL [77]	19
Tabela 4. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach	19
Tabela 5. Wyniki regresji Poissona dla symulacji częstości występowania zdarzeń klinicznych w zależności od MG-ADL na podstawie badania CHAMPION MG (dane z 60 tygodni)	20
Tabela 6. Częstość występowania zaostrzeń choroby i przełomów miastenicznych spośród wszystkich raportowanych w badaniu CHAMPION MG zdarzeń klinicznych [77]	21
Tabela 7. Opieka nad pacjentami doświadczającymi zdarzeń klinicznych – zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych	22
Tabela 8. Odsetki pacjentów stosujących terapie ratunkowe w Polsce na podstawie publikacji <i>Sobieszczuk 2022</i> [72]	23
Tabela 9. Odsetki pacjentów w podziale na otrzymywane leczenie, stosujących terapie ratunkowe w Polsce	24
Tabela 10: Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CHAMPION MG uwzględnione w pierwszych 6 miesiącach terapii w modelu ekonomicznym	24
Tabela 11. Parametry modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia	25
Tabela 12. Wartość użyteczności bazowej w miastonii	26
Tabela 13. Obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	27
Tabela 14. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą [15]	28
Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris® (rawulizumab)	28
.....	29
Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem leku	30
.....	31
Tabela 19. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki spośród chorych leczonych kortykosteroidami lub immunosupresantami	32
Tabela 20. Udziały poszczególnych leków w terapii standardowej leczenia miastonii w Polsce	32
Tabela 21. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem terapii standardowej	33
Tabela 22. Udziały i koszty terapii standardowej wprowadzone w modelu (28 dni leczenia)	33
.....	34
Tabela 24. Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia zaostrzeń miastonii	35
Tabela 25. Koszt hospitalizacji w OAIT	36
Tabela 26. Koszt świadczenia – plazmafereza lecznicza	36
Tabela 27. Koszt świadczenia skorygowany liczbą kuracji – plazmafereza lecznicza	36
Tabela 28. Koszt cyklu leczenia przetoczeniami immunoglobulin	37
Tabela 29. Koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin skorygowany liczbą kuracji	38
Tabela 30. Łączne koszty leczenia zdarzeń klinicznych	38
Tabela 31. Bezrobocie i wymiar pracy w Polsce	39
Tabela 32. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	41
Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	44
Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych	45
.....	45

Tabela 36. Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	46
Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie rawulizumab + SoC vs. SoC	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	51
[REDACTED]	55
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [REDACTED]	56
Tabela 42. Ocena leków sierocych w UE [22, 51].....	61
Tabela 43. Charakterystyka wybranych świadczeń z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.....	64
Tabela 44. Wyceny punktowe przyjęte w analizie	64
Tabela 45. Kalkulacja średniego BMI pacjentów z miastenią w Polsce w oparciu o dane GUS.....	66
Tabela 46. Dawkowanie leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastonii	67
Tabela 47. Koszt jednego dnia leczenia z zastosowaniem leków stosowanych w ramach terapii standardowej w leczeniu miastonii	69
Tabela 48. Średni koszt immunoglobulin dożylnych stosowanych w miastonii [52, 7]	69
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab.....	71
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (badania pierwotne) przez Ovid – rawulizumab	71
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews (badania wtórne) przez Ovid – rawulizumab	71
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – rawulizumab	71
Tabela 53. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych włączone do przeglądu	72
Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności	73
Tabela 55. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	74
Tabela 56. Analiza praktyki decyzyjnej - przykłady leków sierocych, które w latach 2015-2021 otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną pomimo ICUR przekraczającego próg opłacalności, o którym mowa w ustawie refundacyjnej [65]	76

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego	17
.....	46
Rysunek 3. Zestawienie kosztów: wartości zdyskontowane	47
.....	55
.....	56
.....	57
.....	57
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne	72
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności	74