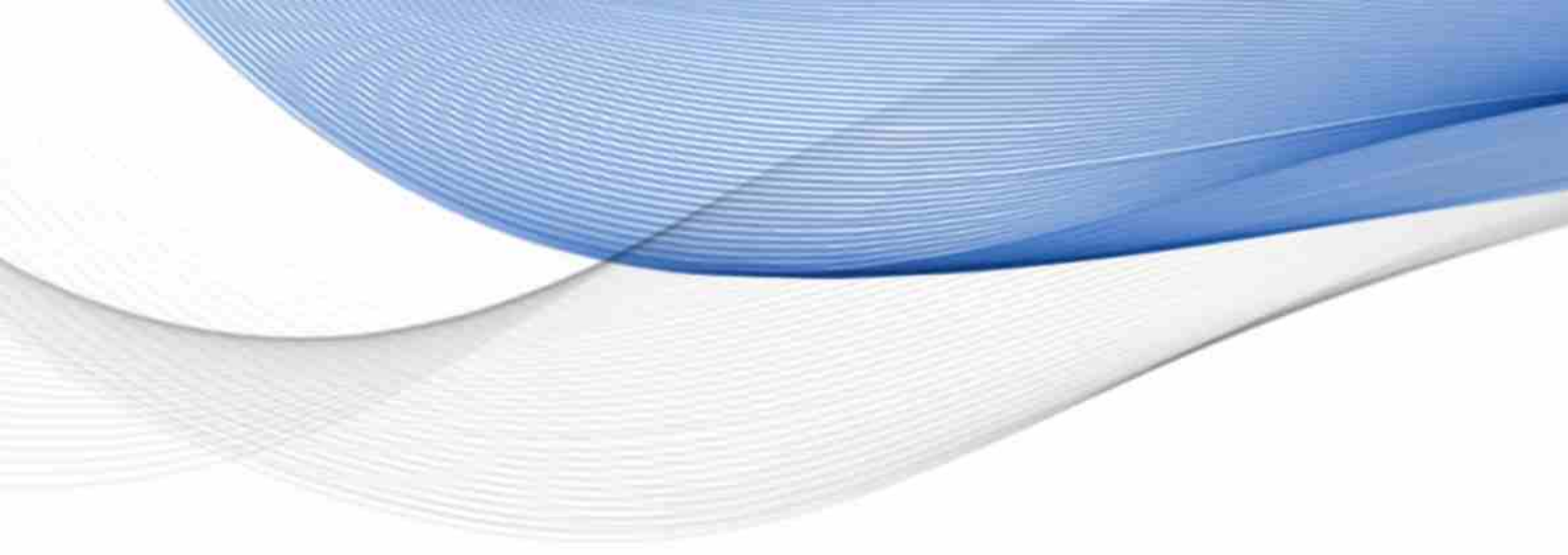




Zilukoplan (Zilbrysq[®]) w leczeniu uogólnionej miastonii

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®) w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*; AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleeker 2024) opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, **jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab**. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-QoL-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi [REDACTED]

Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie [REDACTED]

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL Zilbrysq, ChPL Ultomiris, ChPL Vyvgart).

W przypadku zilukoplanu przyjęto konserwatywne założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Liczbę cykli w roku dla efgartigimodu przyjęto zgodnie z [REDACTED]

Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z [REDACTED]

Koszty podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 9/2025/DGL. Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu - po uwzględnieniu częstości dawkowania. W przypadku zilukoplanu założono [REDACTED]

Z uwagi na wnioskowaną refundację zilukoplanu w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem zilukoplanu, efgartigimodu i rawulizumabu przyjęto na podstawie [REDACTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki z RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski

Zilukoplan to pierwsza terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastenią, po przeszkoleniu przez pracownika ochrony zdrowia, mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory nie jest zmuszony do odbywania wizyt w szpitalu w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Wizyty związane z podaniem leku mogą stanowić ogromne wyzwanie, z uwagi na fakt, że ośrodki prowadzące program lekowy są często oddalone od miejsca zamieszkania, a zatem podanie leku często wiąże się z koniecznością wzięcia dnia wolnego od pracy. Możliwość samodzielnego podania leku w warunkach domowych ma ogromne znaczenie dla pacjentów, ale jest także istotne z perspektywy organizacji pracy danego ośrodka realizującego program lekowy.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania zilukoplanu jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych leków stosowanych w terapii uogólnionej miastonii - efgartigimodu i rawulizumabu. Wybór zilukoplanu związany jest z

Wprowadzenie finansowania zilukoplanem umożliwi dorosłym chorym z miastenią uogólnioną z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne we Francji (HAS 2024), Holandii (ZN 2024) i Kanadzie (CADTH 2025b), a także została uwzględniona w najnowszych niemieckich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastonii (GNS 2024).

Dostęp do terapii zilukoplanem wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcjonowania chorych obciążonych zmiennymi i nieprzewidywalnymi objawami miastonii, a także poszerzy ograniczone możliwości dedykowanego leczenia miastonii, co w rezultacie przełoży się na lepsze zindywidualizowanie terapii. Miastenia to bardzo zróżnicowana pod względem przebiegu i jej objawów choroba, w której wymagane jest zastosowanie indywidualnie dobranej terapii dla każdego chorego. Stąd, każdy nowy zarejestrowany produkt leczniczy powinien być dostępny dla pacjentów, co umożliwiłoby zastosowanie zindywidualizowanej terapii z wachlarza dostępnych opcji terapeutycznych.

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii

uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii, prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów (Raport Miastenia 2024). Refundacja zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich w Polsce.

Słowa kluczowe

zylukoplan, łupieżowatość, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie kliniczne	15
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	19
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	20
5 Perspektywa	22
6 Horyzont czasowy	23
7 Strategia i technika analityczna	24
8 Dyskontowanie	25
9 Parametry	26
9.1 Koszty nabycia substancji czynnych	26
9.1.1 Zilukoplan	26
9.1.2 Efgartigimod	27
9.1.3 Rawulizumab	27
9.2 Dawkowanie leków	28
9.3 Koszty podania	30
9.4 Koszty diagnostyki i monitorowania	31
9.5 Analiza wrażliwości	31
9.6 Analiza progowa	34
9.7 Wyniki zdrowotne	34
9.8 Podsumowanie założeń i parametrów	37
9.9 Walidacja modelu	39
9.9.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	39
10 Wyniki analizy z RSS	42
10.1 Analiza podstawowa	42
10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	44
10.3 Analiza progowa	45
11 Wyniki analizy bez RSS	49

11.1 Analiza podstawowa	49
11.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	51
11.3 Analiza progowa	52
12 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	56
12.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	56
12.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną	57
12.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	59
13 Ograniczenia	66
14 Dyskusja	68
15 Wyniki końcowe	71
16 Wnioski końcowe	74
17 Aneks	75
17.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych ZILU	75
17.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	78
17.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	81
Spis tabel	84
Spis rycin	86
Bibliografia	87

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AChR	receptor acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIPO	koszt za poprawę wyniku zdrowotnego (ang. <i>cost per improved outcome</i>)
EFG	efgartigimod
IVIg	immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MG-ADL	<i>MG-Activities of Daily Living scale</i>
MGC	<i>MG Composite</i>
MG-QOL-15r	<i>MG-Quality of Life-15 revised version</i>
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QMG	<i>Quantitative MG scale</i>
PLA	placebo
PLEX	plazmafereza (ang. <i>plasma exchange</i>)
RAW	rawulizumab
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SCIg	immunoglobulina podawana podskórną (ang. <i>subcutaneous immunoglobulin</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
ZILU	zilukoplan

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®) w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*; AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, **jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab.**

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (APD Zilbrysq).

Zgodnie z Ustawą refundacyjną z 2011 roku jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (Ustawa refundacyjna 2011).

W ramach Analizy klinicznej (SR Zilbrysq) nie odnaleziono badań pierwotnych, w tym randomizowanych badań klinicznych, oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. <i>acetylcholine receptor</i> ; AChR), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.
Interwencja (I)	Zilukoplan (Zilbrysq®) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Zilbrysq) (ok. 0,3 mg/kg) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Komparator (C)	• efgartigimod, rawulizumab (w terapii dodanej do leczenia standardowego)
Perspektywa	• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
Horyzont czasowy	2 lata*
Parametry	Bezpośrednie koszty medyczne: • koszt zakupu leków, • dawkowanie leków, • koszt podania, • koszt diagnostyki i monitorowania.
Wyniki (O)	• różnica rocznych kosztów stosowania zilukoplanu i komparatorów; • cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku i komparatora jest równy zero; • oszacowanie kosztów terapii zilukoplanem, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla komparatorów oraz urzędowej ceny zbytu zilukoplanu, przy której koszty leku nie są wyższe niż koszty komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów

* Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

2 Uzasadnienie kliniczne

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu lub rawulizumabu. Porównanie zilukoplanu z efgartigimodem i rawulizumabem możliwe było na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych - Chen 2023 i Sacca 2023. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania zilukoplanu z rawulizumabem na podstawie analizy Wnioskodawcy.

Wyniki analizy klinicznej

Zilukoplan vs efgartigimod

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną (Sacca 2023: MD=0,49 pkt [95%CI: -1,11; 2,09], p=ns) lub **istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-ADL** niż stosowanie efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,51 pkt [95%CI: -2,56; -0,46], p<0,05);
- terapia zilukoplanem powodowała **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali MGC** niż terapia efgartigimodem (Chen 2023: MD=-2,43 pkt [95%CI: -4,46; -0,39], p<0,05);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna w przypadku stosowania zilukoplanu i efgartigimodu (Chen 2023: MD=-1,16 pkt [95%CI: -2,36; 0,04], p=ns; Sacca 2023: MD=2,13 pkt [95%CI: -0,01; 4,27], p=ns);
- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla efgartigimodu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,34 pkt [95%CI: -2,1; 1,41], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i efgartigimodu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,08 [95%CI: 0,76; 5,56], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; EFG vs PLA: RR=0,93 [95%CI: 0,81; 1,1], p=ns; OR=0,67 [95%CI: 0,32; 1,39], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; EFG vs PLA: OR=0,54 [95%CI: 0,15; 1,93], p=ns);

- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i efgartigimodu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; EFG vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,68; 1,7], p=ns; OR=1,09 [95%CI: 0,58; 2,05], p=ns);
- wykazano istotnie statystycznie większe częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu niż w przypadku stosowania efgartigimodu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=7,8 [95%CI: 1,4; 67,56], p<0,05; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=7,82 [95%CI: 1,44; 70,15], p<0,05);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla efgartigimodu i placebo (RR=0,69 [95%CI: 0,26; 1,7], p=ns; OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,84], p=ns). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Zilukoplan vs rawulizumab

Analiza skuteczności zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu było związane z porównywalną do obserwowanej dla rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-ADL (Chen 2023: MD=-0,39 pkt [95%CI: -0,8; 0,01], p=ns; Sacca 2023: MD=-0,42 pkt [95%CI: -2,05; 1,21], p=ns);
- redukcja wyniku skali QMG była porównywalna lub istotnie statystycznie lepsza w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023: MD=-0,94 pkt [95%CI: -1,44; -0,44], p<0,05; Sacca 2023: MD=-1,07 pkt [95%CI: -3,05; 0,91], p=ns);
- Stosowanie zilukoplanu było związane z istotnie statystycznie większą niż stosowanie rawulizumabu redukcją wyniku skali MG-QoL-15r (Chen 2023: MD=-0,79 pkt [95%CI: -1,49; -0,1], p<0,05);

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa zilukoplanu w porównaniu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią, na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Chen 2023, wykazała:

- stosowanie zilukoplanu i rawulizumabu było związane z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,39 [95%CI: 0,55; 3,45], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=1,1 [95%CI: 0,91; 1,3], p=ns; OR=1,38 [95%CI: 0,70; 2,73], p=ns; RAW vs PLA: RR=1,0 [95%CI: 0,65; 1,5], p=ns; OR=1,00 [95%CI: 0,53; 1,87], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały zbliżone do obserwowanych dla placebo częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu (odpowiednio: ZILU vs PLA: OR=0,85 [95%CI: 0,36; 2,01], p=ns; RAW vs PLA: OR=1,62 [95%CI: 0,76; 3,47], p=ns);
- wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że zarówno w przypadku zilukoplanu, jak i rawulizumabu, częstości występowania bólu głowy były porównywalne do obserwowanych dla placebo (odpowiednio: ZILU vs PLA: RR=0,95 [95%CI: 0,47; 1,9], p=ns; OR=0,94 [95%CI: 0,41; 2,14], p=ns; RAW vs PLA: RR=0,73 [95%CI: 0,40; 1,30], p=ns; OR=0,96 [95%CI: 0,46; 2,00], p=ns);
- wykazano zbliżone częstości występowania biegunki w przypadku stosowania zilukoplanu i rawulizumabu (po wykluczeniu badania BeatMG: OR=4,18 [95%CI: 0,82; 33,83], p=ns; po wykluczeniu badania RINOMAX: OR=4,2 [95%CI: 0,83; 34,77], p=ns);
 - wyniki metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*) wykazały, że stosowanie zilukoplanu związane było z istotnie statystycznie większą częstością występowania biegunki niż stosowanie placebo (RR=5,2 [95%CI: 1,3; 37,0], p<0,05; OR=4,96 [95%CI: 1,04; 23,67], p<0,05). Częstość występowania biegunki była zbliżona dla rawulizumabu i placebo (RR=1,3 [95%CI: 0,59; 2,7], p=ns; OR=1,30 [95%CI: 0,55; 3,08], p=ns). Zdecydowana większość obserwowanych przypadków biegunki u chorych stosujących zilukoplan w badaniu RAISE była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%) (Howard 2023).

Wnioski z analizy klinicznej

Stosowanie zilukoplanu jest związane z co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MGC w porównaniu do stosowania efgartigimodu.

Stosowanie zilukoplanu jest związane z **co najmniej porównywalną redukcją wyniku skali QMG oraz istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali MG-Qol-15r** w porównaniu do stosowania rawulizumabu.

Stosowanie zilukoplanu związane jest ze zwiększoną częstością występowania biegunki, jednak większość obserwowanych zdarzeń była o nasileniu łagodnym (78%), natomiast nasilenie pozostałych przypadków było umiarkowane (22%).

W związku z brakiem odnalezienia randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilukoplanu w porównaniu do efgartigimodu i rawulizumabu, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu.

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność zilukoplanu oraz wybranych komparatorów, istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy zilukoplanem a efgartigimodem i rawulizumabem, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce zilukoplan (Zilbrysq®) nie jest finansowany ze środków publicznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania zilukoplanu w ramach istniejącego programu lekowego B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0).

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

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

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi

[REDACTED]

Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Cena hurtowa, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu.

Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania

technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 30 października 2023 roku 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (Wytyczne AOTMiT).

Z uwagi na wnioskowaną refundację zilukoplanu w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości.

6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (Wytyczne AOTMiT).

Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

7 Strategia i technika analityczna

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), z uwagi na brak odnalezienia randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu.

Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

8 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów,
- w analizie wrażliwości - 0% dla kosztów.

9 Parametry

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

9.1 Koszty nabycia substancji czynnych

9.1.1 Zilukoplan

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi

Tab. 3. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.

Tab. 4. Średni koszt zilukoplanu za mg.

Wariant	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

Wariant	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

9.1.2 Efgartigimod

Koszt efgartigimodu oszacowano na podstawie

Tab. 5. Cena efgartigimodu

Zawartość opakowania, mg	Koszt NFZ, PLN
400	

Tab. 6. Cena efgartigimodu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania, mg	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
400	33 500,00	36 180,00	38 340,00	38 340,00	0,00	38 340,00

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt efgartigimodu za mg.

Tab. 7. Średni koszt efgartigimodu za mg.

Substancja czynna	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

9.1.3 Rawulizumab

Koszt rawulizumabu oszacowano na podstawie

Tab. 8. Cena rawulizumabu

Zawartość opakowania, mg	Koszt NFZ, PLN
1100	
300	

Tab. 9. Cena rawulizumabu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania, mg	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
1100	71 401,00	77 113,08	79 273,08	79 273,08	0,00	79 273,08
300	19 473,00	21 030,84	22 292,69	22 292,69	0,00	22 292,69

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt rawulizumabu za mg.

Tab. 10. Średni koszt rawulizumabu za mg.

Substancja czynna	Wysokość dopłaty NFZ za mg, PLN	Wysokość dopłaty NFZ i chorego za mg, PLN

Do obliczeń na podstawie Obwieszczenia przyjęto niższy koszt rawulizumabu - 72,07 PLN za mg.

9.2 Dawkowanie leków

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Lekczniczych (ChPL Zilbrysq, ChPL Ultomiris, ChPL Vyvgart) (patrz poniższa tabela).

Tab. 11. Dawkowanie leków.

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Zilukoplan	Całkowita dawka dobową wynosi: <56 kg = 16,6 mg ≥56 kg <77 kg = 23,0 mg ≥77 kg = 32,4 mg Zalecaną dawkę należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze.	ChPL Zilbrysq

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Efgartigimod	Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew.	ChPL Vyvgart
Rawulizumab	Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta: • od ≥ 40 do < 60: dawka nasycająca 2400 mg, dawka podtrzymująca 3000 mg; • od ≥ 60 do < 100 dawka nasycająca 2700 mg, dawka podtrzymująca 3300 mg; • ≥ 100 dawka nasycająca 3000 mg, dawka podtrzymująca 3600 mg. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta. W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.	ChPL Ultomiris

W przypadku zilukoplanu przyjęto konserwatywne założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Liczbę cykli w roku dla efgartigimodu przyjęto zgodnie z

[REDAKCE]

W przypadku rawulizumabu przyjęto częstość podania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z

[REDAKCE]

Tab. 12. Masa i powierzchnia ciała chorych z miastenią..

Grupa masy ciała			
<56 kg			
>=56 <77 kg			
>=77 kg			
<=40 kg			
>40 <=80 kg			
>80 kg			
>=40 <60 kg			
>=60 <100 kg			
>=100 kg			

Przyjętą liczbę mg w roku poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Liczba mg w roku dla poszczególnych substancji czynnych.

Substancja czynna	Liczba mg w roku
Zilukoplan	
<56 kg	
>=56 <77 kg	
>=77 kg	
Efgartigimod	
<=40 kg	
>40 <=80 kg	
>80 kg	
Rawulizumab - I rok	
>=40 <60 kg	
>=60 <100 kg	
>=100 kg	
Rawulizumab - II rok	
>=40 <60 kg	
>=60 <100 kg	
>=100 kg	

9.3 Koszty podania

Koszty podania poszczególnych leków przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 9/2025/DGL (Zarządzenie 9/2025/DGL) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,77 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu - po uwzględnieniu częstości dawkowania (patrz rozdz. 9.2). W przypadku zilukoplanu założono [REDACTED]

Tab. 14. Koszty podania poszczególnych substancji czynnych.

Substancja czynna	Wartość punktowa	Koszt podania, PLN	Liczba wizyt w roku	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efgartigimod	486,72	861,49	[REDACTED]	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu
Rawulizumab - I rok	486,72	861,49	7,3	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu
Rawulizumab - II rok	486,72	861,49	6,5	

9.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 9/2025/DGL (Zarządzenie 9/2025/DGL) po uwzględnieniu średniej wyceny punktu na poziomie 1,77 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Koszt diagnostyki i monitorowania dla zilukoplanu przyjęto [REDACTED]

Tab. 15. Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych substancji czynnych.

Substancja czynna	Rok	Wartość punktowa	Koszt, PLN
Zilukoplan	I rok	[REDACTED]	[REDACTED]
	II rok	[REDACTED]	[REDACTED]
Efgartigimod	I rok	975,00	1 725,75
	II rok	900,00	1 593,00
Rawulizumab	I rok	600,00	1 062,00
	II rok	450,00	796,50

9.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne wartości/założenia dla:

- perspektywy;
- masy i powierzchni ciała chorych;
- średniej rocznej liczby cykli stosowania efgartigimodu;
- ceny efgartigimodu i rawulizumabu;
- stopy dyskontowej.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 16. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT	Wspólna (NFZ i chorego)	Wytyczne AOTMiT	5
2A	Masa i powierzchnia ciała chorych	Zgodnie z Tab. 12	Zgodnie z [REDACTED]	Zgodnie z Tab. 12	[REDACTED]	9.2
2B				Zgodnie z Tab. 12	[REDACTED]	
3	Średnia roczna liczba cykli stosowania efgartigimodu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	9.2
4	Cena efgartigimodu i rawulizumabu	Zgodnie z Tab. 5 i Tab. 10	[REDACTED]	Zgodnie z Tab. 6 i Tab. 10	Obwieszczenie MZ	9.1
5	Dyskontowanie	5% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT	0% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT	8

9.6 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 10.3 i 11.3.

9.7 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w np. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (Rozporządzenie MZ).

W ramach niniejszej analizy założono konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu oraz poszczególnych komparatorów (efgartigimodu i rawulizumabu), stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, w związku z czym przedstawiono

to oszacowanie ze względów formalnych, ale nie poddawano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych z uogólnioną miastenią.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 17.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z miastenią uogólnioną;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla chorych z miastenią uogólnioną;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla chorych z miastenią uogólnioną;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 13 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 08.07.2025 r. włączono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 17.2).

Wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z uogólnioną miastenią na podstawie włączonych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z miastenią uogólnioną.

Publikacja	Metoda pomiaru	Użyteczność
Dewilde 2023	EQ-5D-5L, N=167 Użyteczność podstawowa chorych włączonych do badania ADAPT	0,62-0,66 (średnia 0,64)
Andersen 2022	EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, N=100	EQ-5D-3L: 0,8, EQ-5D VAS: 75
Fan 2020	SF-36, N=49	MGFA II: 62,58 MGFA III: 36,16

Do dalszych obliczeń, jako najbardziej wiarygodną, postanowiono przyjąć wartość użyteczności chorych z miastenią uogólnioną na poziomie [REDACTED]

9.8 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab.
- Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Zilbrysq® wynosi

[REDACTED]

Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie

[REDACTED]

- Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL Zilbrysq, ChPL Ultomiris, ChPL Vyvgart).
- W przypadku zilukoplanu przyjęto konserwatywne założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Liczbę cykli w roku dla efgartigimodu przyjęto zgodnie z

[REDACTED]

Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z

[REDACTED]

Koszty podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z Zarządzeniem 9/2025/DGL. Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu - po uwzględnieniu częstości dawkowania. W przypadku zilukoplanu założono

- Z uwagi na wnioskowaną refundację zilukoplanu w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości.
- Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem zilukoplanu, efgartigimodu i rawulizumabu przyjęto na podstawie

- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
Koszty leków za mg		
Zilukoplan, PLN/mg	Patrz Tab. 4	Dane Wnioskodawcy
Efgartigimod, PLN/fiolkę	Patrz Tab. 5 i Tab. 6	
Rawulizumab, PLN/mg	Patrz Tab. 10	
Dawkowanie leków		
Zilukoplan	Patrz rozdz. 9.2	ChPL Zilbrysq
Efgartigimod	Patrz rozdz. 9.2	ChPL Vyvgart
Rawulizumab	Patrz rozdz. 9.2	ChPL Ultomiris
Średnia roczna liczba cykli stosowania		
Efgartigimod		
Masa i powierzchnia ciała chorych		
<56 kg		
>=56 <77 kg		
>=77 kg		
<=40 kg		
>40 <=80 kg		
>80 kg		
>=40 <60 kg		
>=60 <100 kg		

Parametr	Wartość	Źródło danych
>=100 kg	■	
Koszty podania leków		
Koszty podania leków	Zgodnie z Tab. 14	Zarządzenie 9/2025/DGL
Koszty diagnostyki i monitorowania		
Koszty diagnostyki i monitorowania	Zgodnie z Tab. 15	Zarządzenie 9/2025/DGL
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu		
Zilukoplan	■	■
Efgartigimod	■	■
Rawulizumab	■	■

9.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

9.9.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 17.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w dawce zgodnej z ChPL w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy ekonomicznej dla zilukoplanu w dawce zgodnej z ChPL w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia. Do dnia 08.07.2025 r. zidentyfikowano 2 analizy oceniające

stosowanie zilukoplanu w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem (CADTH 2025, Smith 2024), spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz. Aneks 17.1).

Celem raportu HTA CADTH 2025 (CADTH 2025) była ocena kosztów-żyteczności stosowania zilukoplanu dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w porównaniu z terapią standardową lub następującymi terapiami dodanymi do terapii standardowej: ekulizumab, efgartigimod, immunoglobulina podawana dożylnie (ang. *intravenous immunoglobulin*, IVIg) lub podskórną (ang. *subcutaneous immunoglobulin*, SCIg), plazmafereza (PLEX), rytuksymab, w populacji chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), u których nie udaje się kontrolować choroby za pomocą dużych dawek kortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co jest zgodne z populacją chorych opornych na leczenie włączonych do badania RAISE.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy w zakresie porównania z efgartigimodem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy złożonej do CADTH.

Parametr	Koszty łącznie, \$	QALY łącznie	ICUR ZILU vs EFG, \$/QALY
ZILU + SoC	1 471 696	13,06	
EFG + SoC	1 336 228	12,90	846 675

Zgodnie z wynikami analizy, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności zilukoplanu, przy progu opłacalności na poziomie 50 000 \$/QALY, wynosi 0%.

Pomimo powyższych wyników CADTH rekomenduje stosowanie zilukoplanu, w terapii dodanej do terapii standardowej, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), po spełnieniu kryteriów włączenia (brak osiągnięcia kontroli objawów po: odpowiedniej próbie dwóch lub więcej terapii immunosupresyjnych w skojarzeniu lub w monoterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, LUB w co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym i przewlekłą plazmaferezą, wymianą osocza (PLEX) lub dożylną/podskórną immunoglobuliną (IVIg/SCIg) co 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy) (CADTH 2025b).

Celem analizy Smith 2024 (Smith 2024) była ocena ryzyka i korzyści stosowania innowacyjnych terapii u chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), w zakresie *number needed to treat* (NNT), *number needed to harm* (NNH) i kosztu za poprawę wyniku zdrowotnego (ang. *cost per improved outcome*, CPIO).

Badania kliniczne dla inhibitorów receptora Fc (FcRn), efgartigimodu podawanego dożylnie i rozanoliksyzumabu, a także inhibitorów dopełniacza, rawulizumabu i zilukoplanu, w porównaniu z placebo (dodanym do terapii standardowej) zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej w celu porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystano do oszacowania NNT i NNH każdej terapii w porównaniu z placebo. CPIO (2024 USD) oszacowano na ≥ 3 - lub ≥ 5 -punktową redukcję w stosunku do wartości wyjściowych w skali QMG i skali MG-ADL.

Koszt CPIO potrzebny do osiągnięcia ≥ 3 -punktowej redukcji wyniku skali QMG od wartości wyjściowej wyniósł 645 406 USD w ujęciu rocznym dla efgartigimodu, i był istotnie statystycznie niższy niż w przypadku rawulizumabu (2 551 316 USD), rozanoliksyzumabu (1 839 110 USD) i zilukoplanu (1 936 905 USD; wszystkie $p < 0,05$). Podobnie, koszt CPIO potrzebny do osiągnięcia ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku skali QMG był najniższy w przypadku efgartigimodu (roczne koszty 548 717 USD), i był istotnie statystycznie niższy niż w przypadku rozanoliksyzumabu (947 284 USD), rawulizumabu (2 222 899 USD) i zilukoplanu (2 356 245 USD; wszystkie $p < 0,05$). Podanie efgartigimodu dożylnego wiązało się również ze znacząco niższym CPIO w celu osiągnięcia ≥ 3 - lub ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku skali MG-ADL (roczne koszty odpowiednio 796 260 USD i 578 820 USD) w porównaniu z rozanoliksyzumabem (883 540 USD i 1 185 840 USD), zilukoplanem (1 735 423 USD i 2 461 146 USD) i rawulizumabem (2 562 856 USD i 2 957 301 USD; wszystkie $p < 0,05$). Powyższe wyniki oszacowano dla rocznego kosztu leku i podania dla efgartigimodu na poziomie 293 637 USD i dla zilukoplanu na poziomie 482 166 UDS.

10 Wyniki analizy z RSS

10.1 Analiza podstawowa

Roczny koszt stosowania zilukoplanu oszacowano na [REDACTED]

Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów stosowania terapii u 1 chorego.

Kategoria	I rok	II rok
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 21. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs EFG.

Substancja czynna	Roczny koszt leku, PLN	Roczny koszt podania, PLN	Roczny koszt monitorowania, PLN	Roczny koszt całkowity, PLN	Roczne obciążenia budżetowe, ZILU vs EFG, PLN
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Tab. 22. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs RAW.

Substancja czynna	Roczny koszt leku, PLN	Roczny koszt podania, PLN	Roczny koszt monitorowania, PLN	Roczny koszt całkowity, PLN	Roczne obciążenia budżetowe, ZILU vs RAW, PLN
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej.

Porównanie z efgartigimodem

Porównanie z rawulizumabem

Tab. 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
I				

Tab. 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
I				
I				
I				
I				
I				
I				
I				

10.3 Analiza progowa

Poniżej oszacowano cenę zbytu netto zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu/rawulizumabu jest równa zero.

Porównanie z efgartigimodem

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu w I roku była równa zero, konieczne byłoby

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu w II roku była równa zero, konieczne byłoby

Porównanie z rawulizumabem

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu w I roku była równa zero, konieczne byłoby

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu w II roku była równa zero, konieczne byłoby

Tab. 25. Cena progowa - ZILU vs EFG - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
I					
I					
I					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 26. Cena progowa - ZILU vs EFG - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
I					

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 27. Cena progowa - ZILU vs RAW - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

Tab. 28. Cena progowa - ZILU vs RAW - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0
II	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0
III	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0
IV	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0
V	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0
VI	100 mg/100 ml	10000	10000	10000	0
	200 mg/100 ml	20000	20000	20000	0
	300 mg/100 ml	30000	30000	30000	0

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

11 Wyniki analizy bez RSS

11.1 Analiza podstawowa

Roczny koszt stosowania zilukoplanu oszacowano na [REDACTED]

Tab. 29. Zestawienie rocznych kosztów stosowania terapii u 1 chorego.

Kategoria	I rok	II rok
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 30. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs EFG.

Substancja czynna	Roczny koszt leku, PLN	Roczny koszt podania, PLN	Roczny koszt monitorowania, PLN	Roczny koszt całkowity, PLN	Roczne obciążenia budżetowe, ZILU vs EFG, PLN

Tab. 31. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs RAW.

Substancja czynna	Roczny koszt leku, PLN	Roczny koszt podania, PLN	Roczny koszt monitorowania, PLN	Roczny koszt całkowity, PLN	Roczne obciążenia budżetowe, ZILU vs RAW, PLN

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
I				
II				
III				

Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
I				
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				

11.3 Analiza progowa

Poniżej oszacowano cenę zbytu netto zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu/rawulizumabu jest równa zero.

Porównanie z efgartigimodem

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu w I roku była równa zero, konieczne byłoby

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu w II roku była równa zero, konieczne byłoby

Porównanie z rawulizumabem

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu w I roku była równa zero, konieczne byłoby

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu w II roku była równa zero, konieczne byłoby

Tab. 34. Cena progowa - ZILU vs EFG - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 35. Cena progowa - ZILU vs EFG - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 36. Cena progowa - ZILU vs RAW - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
I	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
I	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
I	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
I	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

Tab. 37. Cena progowa - ZILU vs RAW - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0
II	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0
III	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0
IV	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0
V	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0
VI	100 mg/100 mg	1000	1000	1000	0
	100 mg/200 mg	2000	2000	2000	0
	100 mg/300 mg	3000	3000	3000	0

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

12 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

12.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) [REDACTED]

Tab. 38. Iloraz kosztu stosowania zilukoplanu i wyników zdrowotnych u pacjentów go stosujących.

Scenariusz	Rok	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Iloraz kosztu stosowania efgartigimodu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów go stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wynosi [REDACTED]

Iloraz kosztu stosowania rawulizumabu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów go stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wynosi [REDACTED]

[illegible]

Analiza		Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
I				
I				
II				
II				
I				
II				
I				
II				
II				
I				
I				
II				
II				
I				
I				
II				
I				

12.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów-użyteczności dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika kosztów-użyteczności dla technologii opcjonalnej przedstawiono poniżej.

Ze względu na przyjęcie konserwatywnego założenia, że porównywane technologie wykazują porównywalną skuteczność, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

Tab. 40. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 41. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 42. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

Tab. 44. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 45. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
I					
II					
I					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania efgartigimodu jest równa zero.

Tab. 46. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - I rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
I					

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

Tab. 47. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - II rok.

Scenariusz	Opakowanie	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa koszt NFZ/mg, PLN	Cena progowa za opak.,* PLN	Różnica, %
I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					

* cena zbytu netto za opakowanie zilukoplanu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania zilukoplanu a kosztem stosowania rawulizumabu jest równa zero.

13 Ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę kosztów stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®) w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*; AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab.

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), z uwagi na brak odnalezienia randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy zilukoplanem a efgartigimodem i rawulizumabem, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy i konserwatywnym w kontekście zebranych dowodów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Brak uwzględnienia kosztów stosowania terapii standardowej, do której dodawane są zilukoplan, efgartigimod i rawulizumab, jest podejściem konserwatywnym analizy, gdyż na podstawie zebranych dowodów można domniemywać, że dzięki zastosowaniu zilukoplanu w praktyce klinicznej będzie następować zmniejszenie dawki lub odstawienie stosowania kortykosteroidów przy zachowaniu skuteczności leczenia (Genge 2024, Boroojerdi 2024, Channa 2024), co może przełożyć się na redukcję kosztów tych leków podczas stosowania zilukoplanu.

Średni koszt zilukoplanu, efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano po uwzględnieniu rozkładu masy ciała chorych. Zastosowane podejście wynika z faktu, iż dawkowanie tych leków jest różne w różnych kategoriach masy ciała. Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z [REDACTED]

Koszt zilukoplanu przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy. Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie [REDACTED]

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych. Liczbę cykli w roku dla efgartigimodu przyjęto zgodnie z [REDACTED]

W przypadku zilukoplanu przyjęto konserwatywne założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu - po uwzględnieniu częstości dawkowania. W przypadku zilukoplanu założono [REDACTED]

Z uwagi na wnioskowaną refundację zilukoplanu w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości. Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, przyjęto efekt zdrowotny równy [REDACTED]. Ze względu na przyjęcie konserwatywnego założenia o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy zilukoplanem i efgartigimodem oraz zilukoplanem i rawulizumabem w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 12) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na założenie, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której różnica kosztów zilukoplanu i efgartigimodu/rawulizumabu wynosi 0.

14 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania zilukoplanu (Zilbrysq®) w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. *acetylcholine receptor*; AChR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastonii uogólnionej, a także ich wskazania refundacyjne w Polsce, jako komparatory dla zilukoplanu przyjęto efgartigimod i rawulizumab.

Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MGC w przypadku stosowania zilukoplanu w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku skali QMG, istotnie statystycznie większej redukcji wyniku skali MG-Qol-15r w porównaniu do stosowania rawulizumabu (Chen 2023, Sacca 2023), przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność zilukoplanu i efgartigimodu oraz zilukoplanu i rawulizumabu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy zilukoplanem a efgartigimodem i rawulizumabem, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy. Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów stanowi pewnego rodzaju ograniczenie, gdyż zakłada brak wyższości żadnej z porównywanej substancji.

W analizie

Roczny koszt stosowania zilukoplanu jest

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania zilukoplanu jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych leków w analizowanej populacji chorych - efgartigimodu i rawulizumabu. Wybór zilukoplanu związany jest

[REDAKCE]

Aktualnie w programie lekowym leczenia miastonii dostępne pozostają leki o różnym koszcie rocznej terapii, które na podstawie analiz pośrednich nie wykazały korzyści klinicznych między sobą, jednocześnie umożliwiając indywidualny dobór terapii dla każdego pacjenta na podstawie opinii klinicysty.

Oszacowany w analizie Smith 2024 koszt za poprawę wyniku zdrowotnego (ang. *cost per improved outcome*, CPIO) potrzebny do osiągnięcia ≥ 3 -punktowej redukcji wyniku skali QMG od wartości wyjściowej wyniósł 645 406 USD w ujęciu rocznym dla efgartigimodu, i był istotnie statystycznie niższy niż w przypadku zilukoplanu (1 936 905 USD; $p < 0,05$). Podobnie, koszt CPIO potrzebny do osiągnięcia ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku skali QMG w przypadku efgartigimodu (roczne koszty 548 717 USD) był istotnie statystycznie niższy niż w przypadku zilukoplanu (2 356 245 USD; $p < 0,05$). Podanie efgartigimodu dożylnego wiązało się również ze znacząco niższym CPIO w celu osiągnięcia ≥ 3 - lub ≥ 5 -punktowej redukcji wyniku skali MG-ADL (roczne koszty odpowiednio 796 260 USD i 578 820 USD) w porównaniu z zilukoplanem (1 735 423 USD i 2 461 146 USD; wszystkie $p < 0,05$). Powyższe wyniki oszacowano jednak dla rocznego kosztu leku i podania dla efgartigimodu na poziomie 293 637 USD i dla zilukoplanu na poziomie 482 166 UDS (Smith 2024). Dodatkowo, zgodnie z wynikami analizy CADTH 2025, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności zilukoplanu, przy progu opłacalności na poziomie 50 000 \$/QALY, wynosi 0%. Należy zaznaczyć jednak, że pomimo powyższych wyników CADTH rekomenduje stosowanie zilukoplanu, w terapii dodanej do terapii standardowej, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG) i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR), po spełnieniu kryteriów włączenia (brak osiągnięcia kontroli objawów po: odpowiedniej próbie dwóch lub więcej terapii immunosupresyjnych w skojarzeniu lub w monoterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, LUB w co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym i przewlekłą plazmaferezą, wymianą osocza (PLEX) lub dożylną/podskórną immunoglobuliną (IVIg/SCIg) co 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy) (CADTH 2025b).

Dostęp do terapii zilukoplanem wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcjonowania chorych obciążonych zmiennymi i nieprzewidywalnymi objawami miastonii (zaostżenia choroby, przełomy miasteniczne stanowiące stan zagrożenia życia), a także poszerzy ograniczone możliwości dedykowanego leczenia miastonii (w tym u chorych po wyczerpaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych), co w rezultacie przełoży się na lepsze zindywidualizowanie terapii.

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii (np. sterydoterapii), prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów (Raport Miastenia 2023b, Raport Miastenia 2024). Refundacja zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii będzie realizacją priorytetowego traktowania

chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce (Raport Miastenia 2023). Z uwagi na indywidualną odpowiedź chorego na leczenie, a także zmienność i nieprzewidywalność objawów choroby, konieczna jest dostępność do jak najszerszego wachlarza leków w leczeniu miastonii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[illegible]

16 Wnioski końcowe

Zilukoplan to pierwsza terapia, którą pacjenci z uogólnioną miastenią, po przeszkoleniu przez pracownika ochrony zdrowia, mogą samodzielnie stosować w postaci szybkiego i dobrze tolerowanego wstrzyknięcia podskórnego. Dzięki temu chory nie jest zmuszony do odbywania wizyt w szpitalu w celu przyjęcia kolejnej dawki leku. Wizyty związane z podaniem leku mogą stanowić ogromne wyzwanie, z uwagi na fakt, że ośrodki prowadzące program lekowy są często oddalone od miejsca zamieszkania, a zatem podanie leku często wiąże się z koniecznością wzięcia dnia wolnego od pracy. Możliwość samodzielnego podania leku w warunkach domowych ma ogromne znaczenie dla pacjentów, ale jest także istotne z perspektywy organizacji pracy danego ośrodka realizującego program lekowy.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania zilukoplanu jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych leków stosowanych w terapii uogólnionej miastonii - efgartigimodu i rawulizumabu. Wybór zilukoplanu związany jest z [REDAKTOWANE]

Wprowadzenie finansowania zilukoplanem umożliwi dorosłym chorym z miastenią uogólnioną z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne we Francji (HAS 2024), Holandii (ZN 2024) i Kanadzie (CADTH 2025b), a także została uwzględniona w najnowszych niemieckich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia miastonii (GNS 2024).

Dostęp do terapii zilukoplanem wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę funkcjonowania chorych obciążonych zmiennymi i nieprzewidywalnymi objawami miastonii, a także poszerzy ograniczone możliwości dedykowanego leczenia miastonii, co umożliwi lepsze zindywidualizowanie terapii. Miastenia to bardzo zróżnicowana pod względem przebiegu i jej objawów choroba, w której wymagane jest zastosowanie indywidualnie dobranej terapii dla każdego chorego. Stąd, każdy nowy zarejestrowany produkt leczniczy powinien być dostępny dla pacjentów, co umożliwiłoby zastosowanie zindywidualizowanej terapii z wachlarza dostępnych opcji terapeutycznych.

Zarówno najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie i rekomendacje polskich ekspertów klinicznych wskazują na potrzebę udostępnienia innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii uogólnionej, które dzięki celowanemu mechanizmowi działania zapewniają długotrwałe leczenie bez uciążliwych działań niepożądanych, towarzyszących standardowej terapii, prowadząc do istotnego ograniczenia i opanowania objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów (Raport Miastenia 2024). Refundacja zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastonii będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich w Polsce.

17 Aneks

17.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych ZILU

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia zilukoplanem w porównaniu z efgartigimodem lub rawulizumabem w populacji chorych z uogólnioną miastenią.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz poniższe tabele).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 08.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku prac zidentyfikowano 2 opracowania, które spełniły kryteria włączenia.

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	17 781
#2	myasthenia	22 763
#3	#1 OR #2	23 366
#4	"zilucoplan"[Supplementary Concept]	11
#5	zilucoplan	52
#6	#4 OR #5	52
#7	#3 AND #6	37
#8	Costs and cost analysis [MH]	280 026
#9	Cost allocation [MH]	2 019
#10	Cost-benefit analysis [MH]	98 197
#11	Cost control [MH]	34 540
#12	Cost savings [MH]	13 053
#13	Cost of illness [MH]	37 806
#14	Cost sharing [MH]	4 914
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	280 026
#16	#7 AND #15	0

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'myasthenia gravis'/exp	32 238
#2	myasthenia	37 307
#3	#1 OR #2	37 307
#4	'zilucoplan'/exp	240
#5	zilucoplan	244
#6	#4 OR #5	244
#7	#3 AND #6	148
#8	'Cost benefit analysis'/exp	101 096
#9	'Cost effectiveness analysis'/exp	211 057
#10	'Cost of illness'/exp	22 470
#11	'Cost control'/exp	81 651
#12	'Cost minimization analysis'/exp	4 309
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	382 329
#14	#7 AND #13	5
#15	#14 AND [embase]/lim	5

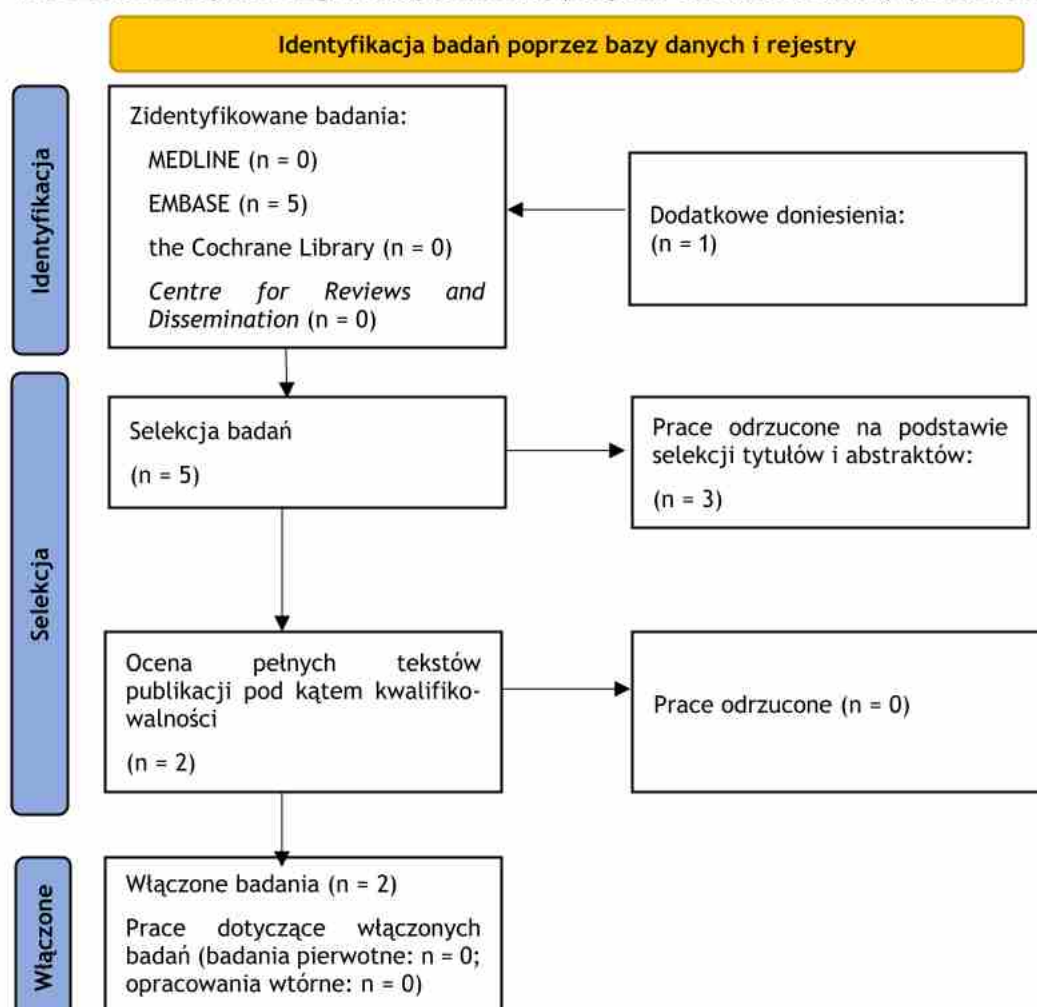
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	382
#2	myasthenia	1 177
#3	#1 OR #2	1 188
#4	zilucoplan	54
#5	#3 AND #4	37
#6	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 585
#7	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#8	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 547
#9	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	796
#10	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	601
#11	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 173
#12	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	68
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	16 585
#14	#5 AND #13	0

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Myasthenia Gravis EXPLODE ALL TREES	16
#2	myasthenia	33
#3	#1 OR #2	34
#4	zilucoplan	0
#5	#3 AND #4	0

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla zilucoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastonią (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).



Tab. 52. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2025	CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Smith 2024	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.

17.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych z uogólnioną miastenią.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (PubMed) - patrz poniższa tabela. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

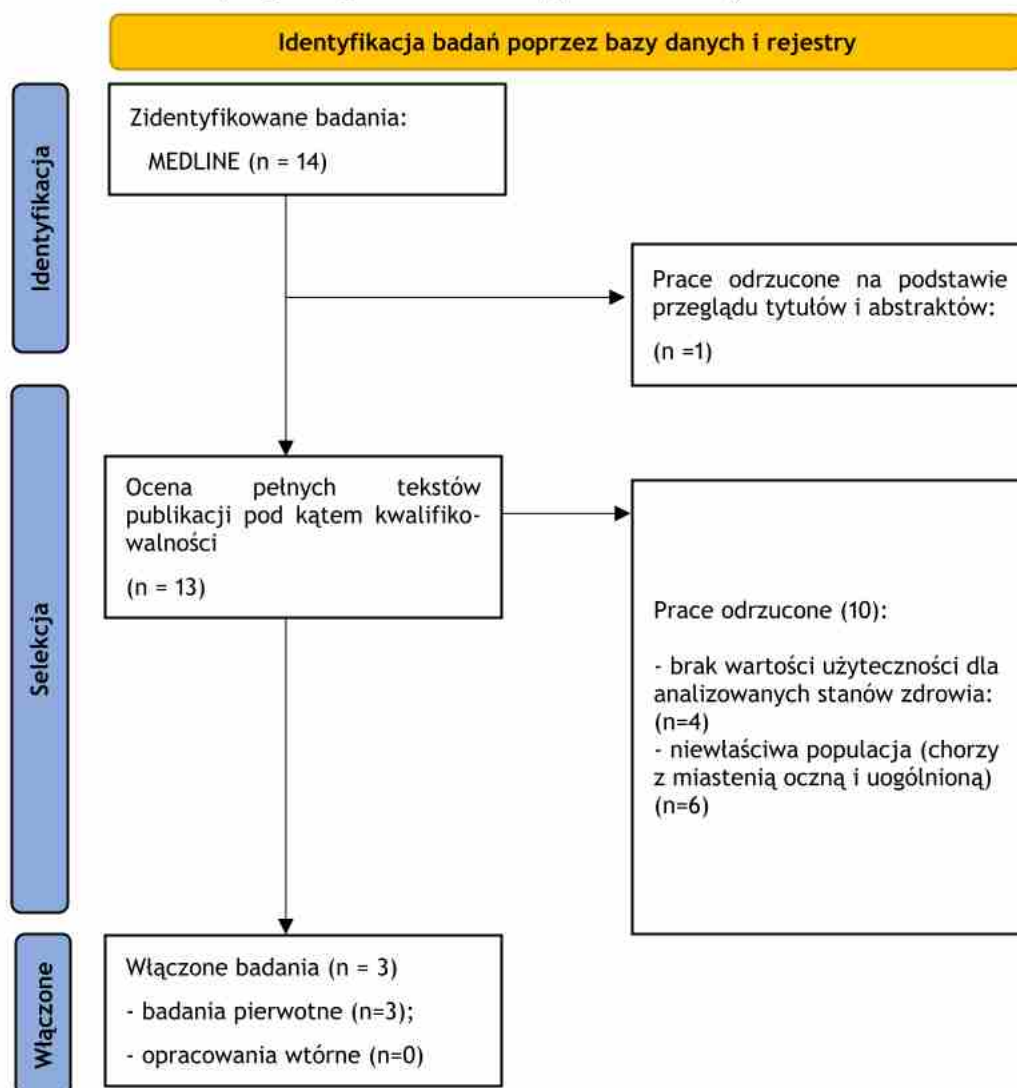
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 08.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	17 781
#2	myasthenia	22 763
#3	#1 OR #2	23 366
#4	"generalized"	208 730
#5	#3 AND #4	1 726
#6	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	827 117
#7	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	150 583
#8	#5 AND #6 AND #7	14

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).



Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Dewilde 2023	Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. Adv Ther. 2023 Apr;40(4):1818-1829.
2	Andersen 2022	Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. J Neurol. 2022 Jun;269(6):3086-3093.
3	Fan 2020	Fan X, Xing C, Yang L, Wang J, Feng L. Fatigue, self-efficacy and psychiatric symptoms influence the quality of life in patients with myasthenia gravis in Tianjin, China. J Clin Neurosci. 2020 Sep;79:84-89.

Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Brandsema JF, Ginsberg M, Hoshino H, Mimaki M, Nagata S, Rao VK, Ruzhansky K, Suresh N, Tiongson E, Yamanouchi H, Frick G, Hicks E, Liao S, Howard JF Jr; MG 303 Study Group. Eculizumab in Adolescent Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study. <i>Pediatr Neurol.</i> 2024 Apr 26;156:198-207.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Majigoudra G, Duggal AK, Chowdhury D, Koul A, Todi VK, Roshan S. Clinical Profile and Quality of Life in Myasthenia Gravis Using MGQOL15 R(Hindi): An Indian Perspective. <i>Ann Indian Acad Neurol.</i> 2023 Jul-Aug;26(4):441-446.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
3	Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chirolu S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). <i>J Neurol.</i> 2023 Apr;270(4):2096-2105.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Szczudlik P, Sobieszczyk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A. Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. <i>Front Neurol.</i> 2020 Sep 23;11:553626. doi: 10.3389/fneur.2020.553626.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Mazzoli M, Ariatti A, Valzania F, Kaleci S, Tondelli M, Nichelli PF, Galassi G. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis. <i>Int J Neurosci.</i> 2018 Jan;128(1):15-24.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
6	Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, Verschuuren JJ, Tallaksen CM. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Aug 1;13:115.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
7	Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X, Li C, Guo P, Wang J, Li H, Li Z. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. <i>Int J Neurosci.</i> 2016;126(5):455-62.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
8	Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of Life of Myasthenia Gravis Patients. <i>J Med Assoc Thai</i> 2010; 93 (10): 1167-71.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
9	Rostedt A, Padua L, Stålberg EV. Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life. <i>Eur J Neurol.</i> 2006 Feb;13(2):191-3.	Niewłaściwa populacja (chorzy z miastenią oczną i uogólnioną)
10	Rostedt A, Padua L, Stålberg EV. Correlation between a patient-derived functional questionnaire and abnormal neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis patients. <i>Clin Neurophysiol.</i> 2005 Sep;116(9):2058-64.	Brak podanych wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

17.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	10.1, 11.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.5, 10.2, 11.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	9.9.1, 17.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	10, 11, 9.7	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	10, 11	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	-	nie dotyczy
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	9, 9.8	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 5, 6, 8, 9	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	10, 11	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	10.3, 11.3	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	10	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	11	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	12.1	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	12.2	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	12.3	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii	6, 8	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	9.7, 0	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	9.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	9.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.5, 10, 11	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 10, 11	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9.5, 10, 11	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	17.1, 0	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	14
Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.	19
Tab. 3. Uwzględniona w analizie cena zilukoplanu.	26
Tab. 4. Średni koszt zilukoplanu za mg.	26
Tab. 5. Cena efgartigimodu [REDACTED]	27
Tab. 6. Cena efgartigimodu (Obwieszczenie MZ).....	27
Tab. 7. Średni koszt efgartigimodu za mg.	27
Tab. 8. Cena rawulizumabu [REDACTED]	28
Tab. 9. Cena rawulizumabu (Obwieszczenie MZ).....	28
Tab. 10. Średni koszt rawulizumabu za mg.	28
Tab. 11. Dawkowanie leków.	28
Tab. 12. Masa i powierzchnia ciała chorych z miastenią..	30
Tab. 13. Liczba mg w roku dla poszczególnych substancji czynnych.	30
Tab. 14. Koszty podania poszczególnych substancji czynnych.....	31
Tab. 15. Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych substancji czynnych.....	31
Tab. 16. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła).	33
Tab. 17. Wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z miastenią uogólnioną.	35
Tab. 18. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	38
Tab. 19. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy złożonej do CADTH.	40
Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów stosowania terapii u 1 chorego.....	42
Tab. 21. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs EFG.	43
Tab. 22. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs RAW.	43
Tab. 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.	44
Tab. 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.....	45
Tab. 25. Cena progowa - ZILU vs EFG - I rok.	45
Tab. 26. Cena progowa - ZILU vs EFG - II rok.	46
Tab. 27. Cena progowa - ZILU vs RAW - I rok.	47
Tab. 28. Cena progowa - ZILU vs RAW - II rok.....	48
Tab. 29. Zestawienie rocznych kosztów stosowania terapii u 1 chorego.....	49
Tab. 30. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs EFG.....	50
Tab. 31. Różnica w kosztach terapii - ZILU vs RAW.....	50
Tab. 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs EFG.	51
Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ZILU vs RAW.....	52
Tab. 34. Cena progowa - ZILU vs EFG - I rok.	53
Tab. 35. Cena progowa - ZILU vs EFG - II rok.	53
Tab. 36. Cena progowa - ZILU vs RAW - I rok.	54
Tab. 37. Cena progowa - ZILU vs RAW - II rok.....	55
Tab. 38. Iloraz kosztu stosowania zilukoplanu i wyników zdrowotnych u pacjentów go stosujących.	56
Tab. 39. Iloraz kosztu stosowania efgartigimodu/rawulizumabu i wyników zdrowotnych u pacjentów go stosujących.....	57

Tab. 40. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - I rok.	60
Tab. 41. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - II rok.....	60
Tab. 42. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - I rok.	61
Tab. 43. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - II rok.....	62
Tab. 44. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - I rok.	63
Tab. 45. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla efgartigimodu - II rok.....	63
Tab. 46. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - I rok.	64
Tab. 47. Kalkulacja ceny zbytu netto zilukoplanu, przy której współczynnik koszt/efekt dla zilukoplanu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla rawulizumabu - II rok.....	65
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.07.2025 r.	75
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 08.07.2025 r.	76
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 08.07.2025 r.	76
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 08.07.2025 r.	77
Tab. 52. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	77
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.07.2025 r.	78
Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	79
Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	80

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla zilukoplanu w leczeniu chorych z uogólnioną miastenią (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).	77
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA) (PRISMA 2020).	79

Bibliografia

- APD Zilbrysq [redacted] Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2025.
- Boroojerdi 2024 Boroojerdi B., Freimer M., Genge A., Hewamadduma C., Leite M., Beau Lejdstrom R., Grimson F., Savic N., Howard J. Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: an interim analysis of RAISE-XT. *Neuromuscular Disorders* 2024 43 Supplement 1 Article Number 104441.636.
- CADTH 2025 CADTH 2025. Reimbursement Review Zilucoplan (Zilbrysq). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_Combined_Review.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
- CADTH 2025b https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0838_Zilbrysq_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp 04.07.2025 r.]
- Channa 2024 Channa H., Angela G., Miriam F., Isabel L.M., Raphaëlle B.L., Babak B., Fiona G., Natasa S., Jr James F.H. CORTICOSTEROID DOSE TAPERING IN patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: interim analysis of RAISE-XT. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2024 95 Supplement 2 (A45-A46).
- Chen 2023 Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol.* 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
- ChPL Ultomiris https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
- ChPL Vyvgart https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2025 r.]
- ChPL Zilbrysq European Medicines Agency. Zilbrysq. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq> [dostęp 08.07.2025 r.]
- De Blecker 2024 De Blecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, Claeys KG. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta Neurol Belg.* 2024 Aug;124(4):1371-1383.
- Gilhus 2024 Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol.* 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229.
- Genge 2024 Genge, A., et al. (2024). "Corticosteroid dose tapering in patients with generalised myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 51: S31.
- GNS 2024 https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087L_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2024-11.pdf [dostęp 23.04.2025 r.]
- HAS 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [dostęp 04.07.2025 r.]
- [redacted] [redacted]

NFZ Informator o umowach	https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp 23.04.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp: 08.07.2025 r.]
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 20.02.2025 r.]
Raport Miastenia 2023	Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023.
Raport Miastenia 2023b	Raport pt.: „ZDROWOTNE I PSYCHOSPOŁECZNE ASPEKTY ŻYCIA OSÓB Z MIASTENIĄ”. Sobierajski T. „Stowarzyszenie „Gioconda”; KnowPR. Warszawa, czerwiec 2023 r.
Raport Miastenia 2024	Raport 2024. Liczymy się z miastenią. Koszty medyczne, społeczne, systemowe. Modern Healthcare Institute. Warszawa, 2024.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp 08.07.2025 r.]
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3854-3867.
Smith 2024	Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M, Chen X, Gelinas D, Brauer E, Phillips G, Saccà F. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024 Dec;41(12):4628-4647. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.

SR Zilbrysq	 Zilukoplan (Zilbrysq®) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza kliniczna, Warszawa, 2025.
Ustawa refundacyjna 2011	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696 [dostęp 08.07.2025 r.]
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
Zarządzenie 20/2025/DGL	Zarządzenie 20/2025/DGL . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43509/Zarzadzenie-20_2025_DGL [dostęp 08.07.2025 r.]
Zarządzenie 9/2025/DGL	Zarządzenie 9/2025/DGL. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43479/Zarzadzenie-9_2025_DGL [dostęp 08.07.2025 r.]
ZN 2025	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/gvs-advies-zilucoplan-zilbrysq [dostęp 04.07.2025 r.]